



**HAL**  
open science

# Surveillance environnementale de la contamination par les médicaments dangereux en milieu hospitalier : évaluation des pratiques et créations d'une plateforme web de diffusion des résultats

Laure Chauchat

## ► To cite this version:

Laure Chauchat. Surveillance environnementale de la contamination par les médicaments dangereux en milieu hospitalier : évaluation des pratiques et créations d'une plateforme web de diffusion des résultats. Sciences pharmaceutiques. 2019. hal-03297888

**HAL Id: hal-03297888**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297888v1>**

Submitted on 16 May 2024

**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.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE**  
**2019**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**MEMOIRE**  
**du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES**  
**de PHARMACIE**

Soutenu devant le Jury Interrégional

le 1<sup>er</sup> avril 2019

par Laure CHAUCHAT  
née le 20 Juin 1991 à La Garenne Colombes (92)

Conformément aux dispositions de l'arrêté  
du 4 octobre 1988 tient lieu de

**THESE**  
**pour le DIPLOME D'ETAT**  
**de DOCTEUR en PHARMACIE**

**Surveillance environnementale de la**  
**contamination par les médicaments**  
**dangereux en milieu hospitalier : évaluation**  
**des pratiques et création d'une plateforme**  
**web de diffusion des résultats**

**Membres du Jury**

Président :  
M. Jean-Louis MERLIN

Professeur des Universités, Pharmacien – NANCY

Directeurs:  
M. Jean-François BUSSIERES  
M. Jean VIGNERON

Professeur titulaire, Pharmacien –MONTREAL  
Praticien hospitalier, Pharmacien –NANCY

Juge :  
M. Mathieu BOULIN

Maître de Conférence des Universités, Pharmacien – DIJ



**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2018-2019**

***DOYEN***

Raphaël DUVAL

***Vice-Doyen***

Julien PERRIN

***Directrice des études***

Marie SOCHA

***Conseil de la Pédagogie***

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

***Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier***

Présidente, Béatrice DEMORE

***Commission Prospective Facultaire***

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

***Commission de la Recherche***

Présidente, Caroline GAUCHER

***Chargés de Mission***

***Communication***

Marie-Paule SAUDER

***Innovation pédagogique***

Alexandrine LAMBERT

***Référente ADE***

Virginie PICHON

***Référent dotation sur projet (DSP)***

Dominique DECOLIN

***Responsabilités***

***Filière Officine***

Caroline PERRIN-SARRADO

***Filière Industrie***

Julien GRAVOULET

***Filière Hôpital***

Isabelle LARTAUD,  
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

***Pharma Plus ENSIC***

Béatrice DEMORE

***Pharma Plus ENSAIA***

Marie SOCHA

***Pharma Plus ENSGSI***

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

***Cellule de Formation Continue et Individuelle***

Xavier BELLANGER

***Commission d'agrément des maîtres de stage***

Igor CLAROT

***ERASMUS***

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

***DOYENS HONORAIRES***

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

***PROFESSEURS EMERITES***

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Claude VIGNERON

-

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Claude BLOCK  
 Pierre DIXNEUF  
 Chantal FINANCE  
 Marie-Madeleine GALTEAU  
 Thérèse GIRARD  
 Michel JACQUE  
 Pierre LABRUDE  
 Vincent LOPPINET  
 Alain NICOLAS  
 Janine SCHWARTZBROD  
 Louis SCHWARTZBROD

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
 Annie PAVIS

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT  
 Mariette BEAUD  
 François BONNEAUX  
 Gérald CATAU  
 Jean-Claude CHEVIN  
 Jocelyne COLLOMB  
 Bernard DANGIEN  
 Marie-Claude FUZELLIER  
 Françoise HINZELIN  
 Marie-Hélène LIVERTOUX  
 Bernard MIGNOT  
 Blandine MOREAU  
 Dominique NOTTER  
 Francine PAULUS  
 Christine PERDICAKIS  
 Marie-France POCHON  
 Anne ROVEL  
 Gabriel TROCKLE  
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
 Colette ZINUTTI

**ENSEIGNANTS**

Section  
 CNU\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>

Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

#### **MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPPÉL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

#### **MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine CAPIZZI BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA	86	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>

Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

***PROFESSEUR ASSOCIE***

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
------------------	----	---------------------------

***PROFESSEUR AGREGE***

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

***\*Disciplines du Conseil National des Universités :***

*80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

# SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je** jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

**D'** honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'**exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Que** les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Que** je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE  
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS  
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT  
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR  
AUTEUR ».

## **Avant – propos**

Ce travail a été réalisé au cours de mon année en tant qu'assistante de recherche (de novembre 2016 à novembre 2017) au sein de l'Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique (URPP), affiliée au service de pharmacie du CHU Sainte-Justine et au Centre de recherche du CHU Sainte-Justine (axe Avancement et devenir en santé), Montréal, Québec, Canada.

Le CHU Sainte-Justine est un centre hospitalier et universitaire mère-enfant de 500 lits. Le service de pharmacie compte une équipe d'environ 100 personnes, dont 34 pharmaciens, des préparateurs, des internes et des étudiants en pharmacie.

L'URPP, dirigée par le Professeur Jean-François Bussièrès et le Professeur Denis Lebel, a pour mission de favoriser l'émergence de pharmaciens/chercheurs, le développement et le rayonnement d'activités novatrices de recherche sur les pratiques pharmaceutiques.

Au cours de mon année, j'ai été exposée à différents axes de recherche autour de l'exposition professionnelle aux antinéoplasiques : la surveillance environnementale, la surveillance biologique et l'efficacité de décontamination des surfaces.

J'ai ainsi pu mener une étude pilote de surveillance urinaire portant sur quatre antinéoplasiques auprès de deux centres de cancérologie adulte au Québec (EXPOPROF35). Dans le cadre de cette étude, j'ai participé à l'ensemble de la démarche, de la présentation du protocole à l'éthique de la recherche, à l'organisation du protocole au sein des centres, au recrutement des travailleurs, à l'analyse des données et les communications scientifiques.

En parallèle, j'ai pu m'impliquer dans la réalisation d'une étude canadienne de surveillance environnementale portant sur 10 médicaments dangereux. Il s'agit, à notre connaissance, de la plus grosse étude internationale réalisée jusqu'à maintenant, auprès de 83 établissements de santé (EXPOPROF34). Comme pour l'étude urinaire, j'ai pu participer à toutes les étapes du protocole, incluant la coordination auprès des différents centres de cancérologie à travers le Canada. J'ai également participé activement à la surveillance en réalisant moi-même des prélèvements dans près du quart des établissements participants.

Dans la foulée de cette étude de surveillance, avec l'aide de Monsieur Maxime Bergeron, pharmacien programmeur, nous avons développé une plate-forme web permettant la publication des résultats de l'année courante et des années précédentes. De plus, la plate-

forme permet à chaque établissement de comparer ses données annuelles avec celles de la cohorte, en ciblant les points de contamination les plus élevés en tenant compte des 75ème et du 90ème percentiles (EXPOPROF39).

Enfin, j'ai eu l'opportunité de réaliser une étude de simulation de contamination environnementale afin de comparer la cinétique de techniques de décontamination. Cette étude met en évidence la nécessité de revoir les solutions de nettoyage actuellement utilisées en établissement de santé (EXPOPROF33), en collaboration avec l'équipe du service d'hygiène et de salubrité du CHU.

En filigrane de ces travaux, j'ai pu participer aux travaux du groupe de travail de l'Association pour la santé et la sécurité au travail – secteur affaires sociales (ASSTSAS) qui est mandaté pour la mise à jour du Guide de prévention pour la manipulation des médicaments dangereux pour 2018. (ASSTSAS3)

# Remerciements

## **A Monsieur le Professeur Jean-Louis Merlin,**

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

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

Je te remercie de m'avoir accueillie et intégrée au sein de l'équipe de l'Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique et au sein du service de pharmacie du CHU Sainte-Justine pendant un hiver et un été québécois. Merci de m'avoir incluse dans ces beaux projets de monitoring. Je te suis très reconnaissante de m'avoir guidée tout au long de ce travail, de m'avoir confié ces projets de recherche et de m'avoir exposée à la pratique pharmaceutique québécoise.

## **A Monsieur le Professeur Jean Vigneron,**

Je vous remercie d'avoir accepté la codirection de cette thèse et de vos conseils à la suite de la relecture de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon profond respect.

## **A Monsieur le Professeur Mathieu Boulin,**

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

## **Je dédie cette thèse**

### **A ma famille,**

Pour votre soutien en toutes circonstances.

### **A toi, Maman,**

Merci d'avoir adouci mes sautes d'humeur, mon cloud, mon soleil, mes tempêtes. Pour tes conseils éclairés et tes explications alambiquées, ton amour, ta présence, ton énergie, toujours positive.

### **A toi, Papa,**

Merci pour ton support, tes encouragements et de me manifester autant de fierté. Cela me porte et m'anime. A vous deux, qui avez traversé l'Atlantique et bravé courageusement les éléments pour me rejoindre à Montréal en plein hiver. Je vous dois beaucoup.

### **A Alban et Maude,**

Mes acolytes depuis mes débuts. C'est qui le patron maintenant ?! Merci pour votre soutien, peu importe le lieu, le moment, la distance. Je vous aime.

### **A ma Madou,**

Pour ton amour, ta présence, ton écoute, ton accueil de toutes mes expéditions parisiennes. Tu es la plus merveilleuse des grands-mères.

**A Germain,**

Merci de m'avoir autant soutenue et encouragée, d'Arcachon jusque Nancy. Tomber en amour avec toi est une aventure de tous les jours... En skis, raquettes, cata, tongs et, qui sait, patins à glace et même tonneau... Merci d'être toi. D'être là. De m'échapper des WE entiers. Et à tous ces beaux moments à venir d'incompréhension totale devant toujours plus de Johnny's.

**A mes amis,**

**A Gabrielle,**

A toutes nos folles escapades passées et nombreuses à venir, à notre amitié indéfectible, nos soirées endiablées karaoké et nos longues conversations à refaire le monde. Don't care, i love it !! Merci, merci, merci

**A Eléonore,**

Belle amie. Le bon mot au bon moment, poétique, juste, sincère, inspirante et inspirée. Aussi rock and roll, j'en pince! Merci d'avoir été de ma famille à Montréal, et de faire encore tant partie de celle-ci.

**A Mélanie,**

Pour avoir illuminé mes soirées Nancéennes, à coup de thé, de jazz et de cancoillotte (complètement incongru dans une même phrase). Trop heureuse d'avoir pu vivre cet internat avec toi, et je compte bien à d'autres péripéties. To be continued.

**A Barbara,**

A nos années, nos fous rires, nos délires, Jojo et Moon compris. Aux playlists diverses et variées, aux soirées craquage, aux diners italiens, grecs, libanais, indiens, espagnols, chinois, portugais, qui nous ont fait voyager faute de mieux cette 5<sup>ème</sup> année... A beaucoup d'autres!

**A Marie et Léonore,**

Mes inoubliables coloc'. A nos soirées bagels à réécrire nos vies et (surtout) nos chums. Merci mille fois, vous comptez énormément, dans ce travail comme dans ma vie.

**A Edem,**

A nos longues discussions philosophiques, ouverture d'esprit et de cœur. A nos sessions et virées, de Metz à Berlin. Pour la note jazzy que tu as soufflé sur moi. Merci

**A la Castor Team,** qui ont fait de cette aventure Montréalaise un voyage incroyable. Apo, définitivement forever, Eleo H, Lucie, Céline. A ces fous rires, incluant tuques, glissades, raquettes, tartiflette, line-up, Igloo fest, cabane à sucre, beaver tail et pis partout.

**A mes co-internes Nancéens,** Pierre, Esther, Charles, Kevin, Florine, Lucie, Anne-So, Vince, Jérémy, Guillaume, Florence, Céline, Florian, Valentin, Elise, Émilie... sans qui l'internat n'aurait pas été aussi fun, et ce des gardes aux soirées oeno.

**A Catarina, Antonin, Pierre, et à tutti que j'aurais pu oublier,** que je voudrais remercier. De près ou de loin, vous faites tous parti de ce voyage.

**A toute l'équipe de pharmacie du CHU Sainte-Justine,** merci de votre gentillesse et de votre accueil.

**A la team Horus,** pour m'avoir accueilli sur la côte d'Azur malgré mes origines bretonnes. Merci pour votre soutien et votre aide, dans ce travail comme dans ma vie Niçoise, de m'avoir auditionné en prime sur cette thèse, de m'avoir donné sourire et soleil pendant cette rédaction.

# Table des matières

Liste des tableaux.....	1
Liste des figures.....	2
Liste des annexes .....	3
Liste des abréviations.....	4
Introduction.....	6
<b>1 Première partie : Les antinéoplasiques, des médicaments dangereux .....</b>	<b>8</b>
<b>1.1 Définition .....</b>	<b>8</b>
<b>1.2 Médicaments antinéoplasiques .....</b>	<b>8</b>
1.2.1 Définition .....	8
1.2.2 Mécanisme d'action .....	9
1.2.2.1 Les agents alkylants .....	9
1.2.2.2 Les inhibiteurs de topoisomérases.....	9
1.2.2.3 Les antimétabolites .....	9
1.2.2.4 Les poisons du fuseau.....	9
1.2.3 Toxicité .....	10
<b>1.3 Risques professionnels.....</b>	<b>10</b>
1.3.1 Professions à risque.....	10
1.3.2 Voies d'exposition .....	11
1.3.2.1 Contact direct.....	11
1.3.2.2 Inhalation.....	12
1.3.2.3 Ingestion.....	12
1.3.3 Risques sur la santé.....	12
1.3.3.1 Toxicité immédiate.....	12
1.3.3.2 Toxicité retardée.....	13
1.3.4 Cadre réglementaire.....	14
1.3.4.1 Au Québec.....	14
1.3.4.2 En France .....	15
<b>1.4 Protection de l'environnement et des professionnels de santé.....</b>	<b>15</b>
1.4.1 Réglementation : manipulation des antinéoplasiques.....	15

1.4.1.1	Au Canada .....	15
1.4.1.2	Au Québec .....	16
1.4.1.3	Guide de l'ASSTSAS.....	16
(a)	Réception.....	17
(b)	Stockage.....	17
(c)	Préparation.....	17
(d)	Transport .....	18
(e)	Administration.....	18
1.4.1.4	En France .....	19
1.4.1.5	Bonnes pratiques de préparation .....	19
(a)	Réception.....	20
(b)	Stockage.....	20
(c)	Préparation.....	20
(d)	Transport .....	20
(e)	Administration.....	20
1.4.2	Différents types de surveillance .....	21
1.4.2.1	Surveillance environnementale .....	21
1.4.2.2	Surveillance biologique.....	21
1.4.2.3	Surveillance médicale.....	22
1.4.3	Focus sur la surveillance environnementale .....	22
1.4.3.1	Institut National de Santé Publique au Québec.....	23
1.4.3.2	Réseau de cancérologie de la région Rhône-Alpes .....	23
1.4.3.3	Laboratoire MASS du centre Léon Bérard de cancérologie.....	24
1.4.3.4	Autres entités .....	24

## **2 Deuxième partie : étude de surveillance des surfaces de centres hospitaliers**

### **canadiens : dosage de dix antinéoplasiques..... 26**

#### **2.1 Contexte..... 26**

#### **2.2 Matériel et méthode..... 27**

2.2.1 Centres participants .....

2.2.2 Technique de prélèvement.....

2.2.3 Procédure analytique.....

2.2.4 Taux de récupération.....

2.2.5 Communication des résultats aux centres .....

2.2.6 Analyse des données .....

#### **2.3 Résultats..... 31**

2.3.1	Participants.....	31
2.3.2	Prélèvements de surface.....	33
2.3.3	Mesure d'impact de facteurs sur la contamination au Cyclophosphamide.....	36
<b>2.4</b>	<b>Discussion.....</b>	<b>40</b>
2.4.1	Antinéoplasiques.....	40
2.4.2	Sites de prélèvement.....	41
2.4.3	Pratiques.....	41
2.4.4	Tendance.....	43
2.4.5	Considérations méthodologiques.....	43
2.4.6	Limites.....	44
<b>2.5</b>	<b>Conclusion.....</b>	<b>45</b>
<b>3</b>	<b>Troisième partie : développement d'une plateforme web.....</b>	<b>46</b>
<b>3.1</b>	<b>Contexte.....</b>	<b>46</b>
<b>3.2</b>	<b>Matériel et méthode.....</b>	<b>46</b>
3.2.1	Matériel.....	46
3.2.2	Méthode.....	50
<b>3.3</b>	<b>Évaluation.....</b>	<b>51</b>
3.3.1	Réponses au questionnaire.....	51
3.3.2	Discussion.....	52
3.3.3	Limites.....	55
<b>3.4</b>	<b>Conclusion.....</b>	<b>55</b>
	<b>Conclusion.....</b>	<b>58</b>
	<b>Bibliographie.....</b>	<b>60</b>

## Liste des tableaux

Tableau I : Limites de détection (LOD) et de quantification (LOQ) utilisées pour l'étude de 2017 .....	29
Tableau II : Caractéristiques des centres participant.....	31
Tableau III : Contamination des surfaces et consommation annuelle d'antinéoplasiques rapportée .....	34
Tableau IV : Contamination par site de prélèvement.....	35
Tableau V : Impact des facteurs pouvant expliquer une contamination au Cyclophosphamide .	37
Tableau VI : Satisfaction des répondants à la plateforme web .....	51

## Liste des figures

Figure 1 : Tendance des concentrations de cyclophosphamide sur 16 centres de 2010 à 2017  
.....39

## Liste des annexes

Annexe 1 : Protocole de prélèvement .....	68
Annexe 2 : Questionnaire SurveyMonkey de satisfaction de la plateforme web d'accès aux résultats de surveillance environnementale.....	74
Annexe 3 : Affiche présentée à l'ASHP 2017, à Orlando, Floride, USA "Multicenter study of environmental contamination with ten antineoplastic drugs in 83 Canadian hospitals : a 2017 follow-up study" .....	78
Annexe 4 : Affiche présentée au PPC de la Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux les 3-7 février 2017, à Toronto, Canada « Satisfaction des établissements de santé suite à la mise en place d'une plateforme web de surveillance environnementale » .....	79
Annexe 5 : Article publié au Journal of oncology pharmacy practice, accepté en Avril 2018 : <i>Chauchat et al., Surface contamination with ten antineoplastic drugs in 83 Canadian centers</i> ..	80

## Liste des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
ALARA	As Low As Reasonably Achievable
ASHP	American Society of Hospital Pharmacists
ASSTSAS	Association Paritaire pour la Santé et la Sécurité du Travail du Secteur Affaires Sociales
BPP	Bonnes pratiques de préparation
CMPH-PMSD	Comité médical provincial d'harmonisation pour une maternité sans danger
CMR	A effet cancérigène, mutagène ou toxique pour la reproduction
C-PEC	Enceinte principale de préparation des chimiothérapies
ESI	Electrospray ionisation
HGV	Highest guidance value
HPLC-MS/MS	Chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem
IARC	International Agency for Research on Cancer
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
IUTA	Institute of Energy and Environmental Technology
IV	Intra-veineuse
LC-MS/MS	Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem
LOD	Limite de détection
LOQ	Limite de quantification

NIOSH	Institut national de sécurité et santé au travail (National Institute for Occupational Safety and Health)
PHP	Hypertext preprocessor
SCFP	Syndicat canadien de la fonction publique
SD	Ecart type
SSL	Secure Socket Layer
UPLC-MS-MS	Chromatographie liquide à ultra-haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem
USP	United State Pharmacopeia
URPP	Unité de recherche en pratique pharmaceutique

## Introduction

Les médicaments dangereux ont été définis par l'institut national de sécurité et santé au travail (NIOSH) comme comportant une ou plusieurs des caractéristiques suivantes : cancérigène, tératogène, génotoxique, toxique pour la reproduction, toxique pour un organe à faible dose ou médicaments similaires.

L'utilisation de ces médicaments dangereux croît avec le nombre d'indications et de diagnostic (1). L'exposition à ceux-ci augmente proportionnellement à la quantité manipulée, et ce tout au long du circuit du médicament, du quai de réception des marchandises au stockage, préparation, administration et élimination via les excréta et déchets. Les risques peuvent différer en fonction du personnel impliqué, de la protection et de l'attention apportée à la manipulation des médicaments dangereux, ainsi qu'à l'évolution dans un milieu potentiellement contaminé.

La surveillance environnementale peut intervenir afin de souligner les zones contaminées et décrire l'impact de structures ou d'équipements particuliers. Ainsi, Schierl et al. (2016) (2) et Sessink et al. (2015) (3) évaluent la pertinence de l'utilisation de robots de préparation en mesurant la contamination de surface engendrée. Nous avons choisi une vision plus globale avec des sites de prélèvements à différentes étapes du circuit du médicament. Dans les précédentes études multicentriques annuelles menées au Canada depuis 2008 (4,5), les établissements de santé de structure et d'équipements différents peuvent comparer leurs résultats de contamination de surface dans la pharmacie et la clinique externe grâce à des prélèvements standardisés. La reproduction de cette étude multicentrique en 2010, 2012 puis de façon annuelle, a de plus contribué à l'amélioration des taux de contamination des différents hôpitaux.

La surveillance biologique, quant à elle, serait recommandée par l'association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales (ASSTSAS) (6), car susceptible de fournir un portrait plus fidèle de l'exposition professionnelle par rapport à la surveillance environnementale. Trois études pilotes canadiennes de surveillance biologique ont été menées dans trois hôpitaux (7) (publication à venir de Chauchat et al.) afin d'évaluer l'exposition des professionnels de santé. Les résultats sont tous revenus négatifs, ne permettant pas la mise en évidence d'activités à risque d'exposition. Kibby et al. (8), dans sa revue de littérature de 2017, tente d'identifier une corrélation entre le monitoring biologique et le monitoring environnemental

(de surface). Il retient ainsi 23 études reportant les deux types de surveillance publiées entre 1992 et 2014. Deux études comparent directement les données des prélèvements de surface et des prélèvements urinaires pour ne trouver aucune corrélation. Six études comparent les résultats du monitoring biologique suite à l'amélioration du contrôle de l'exposition et/ou des résultats de surfaces, et toutes reportent des détections urinaires plus faibles en fréquence et/ou quantité. La contamination urinaire tendrait à diminuer lorsque la contamination de l'environnement est faible. Plusieurs facteurs ne permettent tout de même pas d'établir une corrélation, dont l'assiduité du port des équipements de protection, la régularité de la surveillance, la variabilité interindividuelle des pratiques, la standardisation des études (taille des échantillons, sites de prélèvement...).

Ainsi, les deux types de surveillance se complètent l'une l'autre. Bien que la surveillance médicale ne soit pas recommandée au Québec (guide de l'ASSTSAS) (6), elle est préconisée dans les bonnes pratiques de préparation (BPP) (9). Il est à noter qu'aux États-Unis, la surveillance médicale est commune au milieu de travail (10). Les effets sur la santé des professionnels exposés aux médicaments dangereux sont encore mal connus. Aussi la sensibilisation et la protection restent des enjeux majeurs.

Dans cet optique, la surveillance environnementale est une mesure collective reconnue et accessible à mettre en place dans les établissements de santé. Ainsi nous avons souhaité évaluer la contamination environnementale par les médicaments dangereux, et ce en impliquant dans cette étude un large panel d'établissement de santé canadien. Une analyse des impacts de différents facteurs liés au circuit de ces médicaments a été réalisée, afin d'aiguiller au mieux les professionnels sur les bonnes pratiques à adopter.

Nous définirons dans un premier temps les médicaments dangereux, les risques connus et reconnus ainsi que leur prévention. Dans un deuxième temps nous présenterons l'étude de surveillance de surface pancanadienne, recoupant les résultats de 83 hôpitaux. Dans un troisième et dernier point, nous évaluerons la communication des résultats via une plate-forme web créée à cette occasion.

# **1 Première partie : Les antinéoplasiques, des médicaments dangereux**

## ***1.1 Définition***

Le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) définit les médicaments dangereux en se basant sur la définition de l'American Society of Hospital Pharmacists (ASHP) développée en 1990. Celle-ci a été révisée par le NIOSH, qui définit les médicaments dangereux en six critères : cancérogénicité, tératogénicité ou autre toxicité de développement, toxicité pour la reproduction, toxicité d'organe à faible dose, génotoxicité, et profils de structure et de toxicité des nouveaux médicaments qui imitent les médicaments existants déterminés dangereux par les critères ci-dessus.

Les révisions actuelles de la NIOSH impliquent trois groupes de médicaments (11):

Groupe 1 : médicament antinéoplasique. Certains de ces médicaments peuvent représenter un risque sur la reproduction dans les populations concernées.

Groupe 2 : médicament non antinéoplasique qui entre dans un des critères NIOSH des médicaments dangereux. Certains de ces médicaments peuvent représenter un risque sur la reproduction dans les populations concernées.

Groupe 3 : médicament présentant un risque sur la reproduction chez les hommes et femmes qui essaient activement de concevoir et chez les femmes enceintes ou allaitantes, car certains de ces médicaments peuvent être présents dans le lait.

## ***1.2 Médicaments antinéoplasiques***

### ***1.2.1 Définition***

L'ASSTSAS définit les médicaments antinéoplasiques (ou cytotoxiques) (12) comme des médicaments agissant sur la reproduction et la division cellulaire. Ils sont principalement utilisés dans le traitement du cancer, le plus souvent dans le cadre d'une chimiothérapie. Ils peuvent aussi être utilisés en dermatologie pour le psoriasis et en rhumatologie pour l'arthrite rhumatoïde, par exemple.

## **1.2.2 Mécanisme d'action**

Les médicaments antinéoplasiques peuvent être classés en fonction de leur mécanisme d'action. On distingue alors quatre principaux groupes : les antinéoplasiques à visée antiproliférative, les thérapies ciblées, l'hormonothérapie et les produits radiopharmaceutiques. Dans ce manuscrit, nous nous intéresserons uniquement aux anticancéreux à visée antiproliférative.

Les antinéoplasiques à visée antiproliférative touchent de manière indifférenciée les cellules cancéreuses et les cellules saines. Ils peuvent être divisés en quatre sous-groupes.

### **1.2.2.1 Les agents alkylants**

Ils forment des liaisons covalentes avec les nucléotides de la chaîne ADN et inhibent ainsi la réplication des cellules. Ils sont représentés par les moutardes à l'azote, les aziridines, les nitroso-urée et les dérivés du platine. Les principales molécules sont le chlorambucil, le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le melphalan, la carmustine, le cisplatine et la dacarbazine.

### **1.2.2.2 Les inhibiteurs de topoisomérases**

Ils inhibent l'action des topoisomérases, enzymes responsables de la structure de l'ADN. L'inhibition de ces enzymes provoque une coupure définitive ou une stabilisation des brins d'ADN ce qui entraîne une mort cellulaire. Ils sont représentés par les inhibiteurs de l'ADN topoisomérase I, les inhibiteurs de l'ADN topoisomérase II et les anthracyclines. L'irinotécan, le topotécan, l'étoposide, la doxorubicine sont les principales molécules.

### **1.2.2.3 Les antimétabolites**

Ils ont une structure similaire à celle du métabolite avec lequel ils interfèrent et entraînent une inhibition de la synthèse de l'ADN et une mort cellulaire. Il s'agit des analogues de l'acide folique, des analogues des purines et des analogues des pyrimidines. Les principales molécules sont le méthotrexate, la 6-mercaptopurine, la cytarabine et le 5-fluorouracile.

### **1.2.2.4 Les poisons du fuseau**

Ils interagissent avec la tubuline soit en inhibant sa polymérisation, soit en inhibant sa dépolymérisation. Dans les deux cas, ils conduisent à une mort cellulaire. C'est respectivement l'action des vinca-alcaloïdes, représentés par la vinblastine et la vincristine, et l'action des taxanes, représentés par le paclitaxel et le docétaxel.

### **1.2.3 Toxicité**

Le IARC (International Agency for Research on Cancer) a pour mission d'établir, d'identifier et d'évaluer les facteurs environnementaux susceptibles d'augmenter le risque de cancer chez l'homme tels que les composés chimiques, les expositions professionnelles, les agents physiques, les agents biologiques et le mode de vie au niveau mondial. Il donne ainsi une classification des médicaments reconnus cancérigènes ou probablement cancérigènes pour les humains (13) :

Groupe I : cancérigènes humain

Groupe IIA : probables cancérigènes humain

Groupe IIB : possibles cancérigènes humain

Groupe III : non classifiables quant à leur cancérigénicité pour l'homme

Groupe IV : probablement non cancérigènes humain

La classification s'effectue en fonction des preuves d'évidence de cancérigénicité sur des études sur les animaux et/ou humains, mais aussi des considérations mécaniques.

Les médicaments antinéoplasiques appartiennent aux groupes I, IIA, IIB et III. Les agents alkylants, quant à eux, sont pour la plupart classés dans le groupe I.

## ***1.3 Risques professionnels***

### **1.3.1 Professions à risque**

Tout au long du circuit du médicament, à l'hôpital ou à domicile, de nombreuses personnes peuvent être exposées aux antinéoplasiques : du quai de réception des marchandises, à son entreposage, sa préparation, son administration, son élimination par excréta et dans les déchets. L'exposition peut aussi avoir lieu lors de l'entretien sanitaire de locaux dont les surfaces sont contaminées.

Le personnel impliqué dans les différentes étapes du circuit du médicament, de même que les proches du patient traité peuvent donc être exposés, par contamination, aux antinéoplasiques. Outre le personnel potentiellement exposé (12), le Comité médical provincial d'harmonisation pour une maternité sans danger (CMPH-PMDS) se questionne sur l'exposition du personnel

intervenant auprès des patients sans administrer directement des soins (ex.: psychologue, nutritionniste, travailleur social, etc.).

À la section 15.2, l'ASSTSAS mentionne les personnes exposées:

- Préposé à la réception ou au transport (ex.: magasinier, commis);
- Personnel du service d'hygiène et de salubrité;
- Personnel du département de pharmacie (pharmacien, commis, assistant technique en pharmacie);
- Personnel des unités de soins/cliniques externes/soins à domicile (infirmière, médecin, inhalothérapeute, préposé aux bénéficiaires);
- Personnel des laboratoires (technicien des laboratoires effectuant des mesures sur des prélèvements biologiques de patients exposés)

On peut également intégrer à cette liste d'autres spécialités, comme les vétérinaires. Le nombre de professionnels exposés et non correctement formés à la manipulation des antinéoplasiques augmente depuis quelques années (14).

### **1.3.2 Voies d'exposition**

Les voies d'expositions sont multiples, aux vues des différentes formes des médicaments antinéoplasiques : poudre, liquide, particules par émission d'aérosols ou de vapeurs. La pénétration dans l'organisme peut se faire par contact direct (absorption cutanée ou injection accidentelle (ex. : piqûres d'aiguille)), par inhalation, ou par ingestion.

#### **1.3.2.1 Contact direct**

L'absorption cutanée est la voie de pénétration principale des antinéoplasiques. Elle s'effectue par contact direct avec des surfaces ou des objets contaminés. Pour exemple, le contact avec des fioles de médicaments antinéoplasiques dont l'extérieur est contaminé peut-être une source de contamination (15). Les surfaces de travail contaminées, les excréta et la literie de patients ayant reçu un traitement de médicaments antinéoplasiques, les fuites de médicaments, etc. constituent d'autres sources d'exposition. Le plus souvent, la contamination se fait par les mains ; c'est pourquoi le port de gants et le lavage des mains occupent une place si importante dans les mesures de prévention.

Des injections accidentelles peuvent survenir lors de la manipulation des antinéoplasiques. Elles sont néanmoins plus rares du fait des mesures de protections et de la disparition progressive des aiguilles utilisées pour la préparation.

### **1.3.2.2 Inhalation**

L'importance de l'inhalation comme voie d'exposition n'a pas été établie clairement. Plusieurs études rapportent des niveaux faibles de particules ou poussières dans l'air. Par contre, ces études ne vérifient pas habituellement la présence de vapeurs, alors que l'on sait que certains médicaments sont volatils (16,17). L'inhalation de médicaments sous forme de vapeurs pourrait ainsi être une source de contamination.

### **1.3.2.3 Ingestion**

L'ingestion non intentionnelle peut se traduire par le fait de porter à sa bouche des mains ou objets contaminés, les crayons notamment, ou plus rarement de manger des aliments qui auraient été contaminés. Elle est néanmoins moins fréquente que l'absorption cutanée ou l'inhalation.

## **1.3.3 Risques sur la santé**

Une exposition aux antinéoplasiques peut engendrer différents effets toxiques : effets immédiats locaux et sensibilisants, et effets retardés généraux, mutagènes, carcinogènes et sur la reproduction.

### **1.3.3.1 Toxicité immédiate**

La toxicité immédiate est la conséquence de contacts avec des quantités non négligeables d'antineoplasiques, suite à des accidents de manipulation ou à l'absence de mesures de protection. Ce type de toxicité se rencontre de plus en plus rarement grâce à une meilleure connaissance générale des risques et des mesures de protection.

- **Réactions générales** : rougeur du visage, œdème palpébral, prurit avec rash érythémateux ou réaction urticante des membres supérieurs, ulcération de la muqueuse nasale, réactions asthmatiformes et nausées ont été rapportés. Céphalées, vertiges, étourdissements, perte de cheveux, ont été observés également mais de façon épisodique.

- **Réactions locales** : irritations plus ou moins graves allant de la simple rougeur à l'ulcère, dues au contact direct avec le médicament. Des nécroses cutanées localisées peuvent être observées, après par exemple une piqure malencontreuse.

### 1.3.3.2 Toxicité retardée

La toxicité retardée est assimilable à une exposition plus ou moins prolongée et à d'éventuelles micro-absorptions itératives. Celle-ci est la moins objectivée à l'heure actuelle, et le sera d'autant moins que seront mises en œuvre des mesures efficaces de protection. Les incertitudes actuelles doivent faire adopter un principe de précaution conduisant à des mesures de protection rigoureuses et validées. L'exclusion des femmes enceintes ou allaitantes des postes de préparation des antinéoplasiques doit être systématique. Cette recommandation est désormais une obligation réglementaire suite à la parution au journal officiel du 01 février 2001, du décret 2001-97 (18), établissant les Règles particulières de prévention à prendre contre les risques d'exposition aux agents cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction :

« Les femmes enceintes et les femmes allaitantes ne peuvent être affectées ou maintenues à des postes de travail les exposant à des agents avérés toxiques pour la reproduction »

La toxicité retardée peut se traduire comme suit :

- **Effets potentiels sur la santé générale** : des effets touchant les appareils cardiovasculaires, respiratoires, musculosquelettiques ont été décrits (19,20)
- **Effets mutagènes et carcinogènes potentiels** : compte tenu de la diversité des expositions professionnelles et des multiples facteurs impliqués dans le développement des cancers (alimentation, tabac, prédispositions génétiques), la preuve du lien entre le cancer et l'activité professionnelle est parfois difficile à établir. A ce jour, aucun cas de cancer observé n'a été formellement relié à la manipulation d'antineoplasiques. Des travaux plus anciens (moins d'utilisation d'équipement de protection) ne mettent pas en évidence de lien avéré en ce domaine (21–23). Toutefois, certaines études laissent planer certaines incertitudes en faisant état de résultats qui n'ont pas de conséquences cliniques décrites :
  - Détection de certaines substances anticancéreuses, ou de leurs métabolites, dans les urines de ceux qui manipulent (24) ou dans l'ambiance de travail (4)
  - Mutagenèse in vitro sur des bactéries, induite par l'urine de préparateurs en pharmacie et d'infirmières manipulant ces médicaments (25,26)

- Tests de génotoxicité sur prélèvements sanguins des professionnels, avec, parmi les plus fréquemment utilisés, des analyses des altérations chromosomiques, une quantification des micronoyaux, un calcul des pourcentages de cassures chromosomiques (27–29).
- **Effets sur la descendance** : une augmentation du nombre de malformations et d'avortements chez les personnes exposées aux anticancéreux a été constatée dans une méta-analyse référençant 14 études réalisées entre 1966 et 2004 aux Etats-Unis et en Europe (30). Celle-ci décrit l'association entre exposition professionnelle des femmes aux antinéoplasiques et effets sur la reproduction. Les effets les plus communs retrouvés dans ces études sont l'augmentation d'avortements spontanés précoces, des malformations congénitales, des petits poids de naissance, ainsi que de l'infertilité. Malgré tout, aucune association significative n'est détectée entre l'exposition, les malformations congénitales et la mortinatalité. Un risque faible a été identifié concernant les avortements spontanés, mais ces études se sont déroulées avant 1985, année pendant laquelle les standards de manipulation des médicaments antinéoplasiques ont été implémentés.
- Une étude de 1999 portant sur 2676 personnes exposées, et un total de 7094 grossesses, relève à nouveau un risque statistiquement significatif d'avortements spontanés précoces (31) ; Les effets sur la spermatogénèse ou les fonctions testiculaires chez les manipulateurs masculins ne semblent pas avoir fait l'objet d'études particulières mais ne peuvent être écartés en fonction des données connues chez les malades traités.

### 1.3.4 Cadre règlementaire

#### 1.3.4.1 Au Québec

Aucune norme d'exposition sécuritaire n'a été établie pour les médicaments antinéoplasiques. Le SCFP (syndicat canadien de la fonction publique) avance que même une faible exposition aux médicaments cytotoxiques doit être évitée.

Compte tenu de la gravité des effets possibles (cf 1.3.3 Risques sur la santé), la prudence invite à réduire les expositions autant qu'il est techniquement possible de le faire (12). Turci et al. (2006) (32) réfèrent à l'acronyme ALARA, soit « As Low As Reasonably Achievable ». Bien qu'aucun niveau acceptable ne soit actuellement déterminé par les organismes de santé et de sécurité du travail, une veille scientifique des publications sur le sujet s'impose. À titre

d'exemple, la mise à jour proposée par le United States Pharmacopeia (USP) au 15 août 2006 (10) discute d'un seuil maximal acceptable de contamination environnementale de 1 ng/cm<sup>2</sup> pour le cyclophosphamide.

### **1.3.4.2 En France**

La prévention du risque d'exposition aux agents chimiques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR) relève du Code du travail (articles R. 4412-59 à R. 4412-93) et s'inscrit dans la prévention du risque chimique.

Les médicaments antinéoplasiques sont considérés comme des agents CMR. L'employeur doit donc prendre les mesures nécessaires et s'assurer que les processus de travail et les mesures de prévention réduisent le plus possible le risque pour les salariés. Les niveaux d'exposition doivent être les plus bas possibles. Les valeurs limites d'exposition professionnelle sont établies à ce jour uniquement pour certains agents chimiques. (33)

Plusieurs circulaires, décrets et directives établissent des règles de manipulation et d'exposition des professionnels de santé. Le décret n°2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur impose de « ... fonctionner conformément aux bonnes pratiques de pharmacie hospitalière dont les principes sont fixés par arrêté du ministre chargé de la santé. ». Les BPP (9) détaillent l'utilisation d'équipements adaptés, et correctement utilisés. L'élaboration de procédures de travail permet de limiter au maximum la contamination de l'environnement hospitalier. La règle du « As Low As Reasonably Achievable » est également appliquée.

## ***1.4 Protection de l'environnement et des professionnels de santé***

### **1.4.1 Réglementation : manipulation des antinéoplasiques**

#### **1.4.1.1 Au Canada**

On trouve au Canada plusieurs textes encadrant la manipulation des médicaments anticancéreux. Ce sont :

o les **lignes directrices de la Canadian Society of Hospital Pharmacists**, publiées en 1997, elles s'intitulent « Hazardous pharmaceuticals (including cytotoxic drugs) : Guidelines for handling and disposal » (34).

o les **normes de pratique de la Canadian Association of Pharmacy in Oncology** publiées en 2009. Le document s'intitule «Standards of Practice for Oncology Pharmacy in Canada ». (35)

#### **1.4.1.2 Au Québec**

Au Québec, les principaux textes encadrant la manipulation des médicaments anticancéreux sont :

o la **Loi sur la Santé et Sécurité au Travail** adoptée en 1979, elle porte sur la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles. (36)

o le **Règlement sur la Santé et la Sécurité du Travail** qui établit des normes sur la qualité de l'air, les conditions thermiques, le bruit, les équipements, l'hygiène, la salubrité et la propreté, l'aménagement des lieux, le stockage des matières dangereuses, la sécurité des équipements et la protection individuelle. (37)

o la **norme 2014.02**, mise à jour en 2017, qui porte sur la **préparation de produits stériles dangereux en pharmacie** par l'Ordre des pharmaciens du Québec (38) et s'inspire du chapitre 797 de la pharmacopée américaine.

o le **guide de l'Association Paritaire pour la Santé et la Sécurité du Travail du Secteur Affaires Sociales (ASSTSAS)** publié en 2008 et intitulé « Guide de prévention – Manipulation sécuritaire des médicaments dangereux ». Une description détaillée est réalisée ci-après. (12)

#### **1.4.1.3 Guide de l'ASSTSAS**

Ce guide est destiné aux établissements de santé, et ne constitue pas une interprétation juridique des règlements et de la loi. Il a été élaboré par le Comité de travail paritaire sur la manipulation sécuritaire des médicaments dangereux, constitué de professionnels de santé. Actuellement, une révision est en cours, et ainsi un groupe de travail, auquel j'ai pu participer, a été constitué.

Le guide (12) comporte 15 chapitres dont 11 qui s'intéressent à (a) la réception et le transport, (b) le déballage et l'entreposage, l'aménagement de la pharmacie d'oncologie, (c) la préparation des médicaments, (d) le transport et l'entreposage après la préparation, (e) l'administration des médicaments, les soins aux patients, la gestion des déchets, de l'exposition accidentelle, des déversements et des retours, l'hygiène et la salubrité, la buanderie, la surveillance environnementale, biologique et médicale. Nous avons extrait les spécificités de manipulation

propres aux médicaments anticancéreux pour les cinq étapes principales du circuit du médicament à partir de ce guide.

(a) Réception

Quatre mesures de prévention concernent la réception des médicaments dangereux :

- o Assurer une sélection des médicaments dangereux de façon à limiter les risques d'exposition. Par exemple, choisir des médicaments dangereux dont le conditionnement limite le risque d'exposition, facilite les préparations et l'administration.
- o S'assurer que les contenants de livraison de médicaments dangereux provenant de fabricants et de distributeurs comportent une identification adéquate.
- o S'assurer que le déballage des contenants de livraison de médicaments dangereux se fasse au département de pharmacie.
- o Assurer la disponibilité adéquate d'une trousse pour la gestion d'un déversement accidentel.

(b) Stockage

Six recommandations concernent le stockage des médicaments anticancéreux :

- o Aménager une zone de déballage et de nettoyage conforme limitant les risques d'exposition pour le manipulateur.
- o Porter des équipements de protection adéquats.
- o Mettre sur pied une procédure de déballage et de nettoyage.
- o Éliminer de façon sécuritaire les contenants de livraison et les contenants de médicaments dangereux.
- o Aménager une zone d'entreposage conforme limitant les risques d'exposition pour le manipulateur.
- o Assurer la disponibilité adéquate d'une trousse pour la gestion d'un déversement accidentel.

(c) Préparation

Deux recommandations sont données pour des techniques de manipulation optimales :

o Les techniques de dilution et de prélèvement qui minimisent les risques d'exposition et les écarts de pression devraient être utilisées.

o Les professionnels devraient effectuer certaines étapes de préparation sous enceinte pour limiter les manipulations complémentaires de médicaments dangereux par les autres professionnels de la santé. Il est précisé que l'amorçage et le vide d'air des tubulures doivent être réalisés sous enceinte de sécurité biologique à la pharmacie avant d'ajouter le médicament dangereux à la solution pour perfusion. À défaut, le guide de l'ASSTSAS indique que l'on peut procéder à l'amorçage et au vide d'air des tubulures au chevet du patient.

(d) Transport

Le guide de l'ASSTSAS stipule que des bacs en plastique et des charriots sécuritaires, qui limitent les risques de chutes/bris, devraient être utilisés pour le transport des médicaments dangereux.

(e) Administration

Huit recommandations concernent l'administration des médicaments dangereux en établissements de santé :

o Aménager et utiliser des salles de traitement afin de limiter les risques d'exposition.

o Porter des équipements de protection individuelle adéquats pour administrer les médicaments dangereux : gants, blouse, protection faciale.

o Déterminer les endroits appropriés et les techniques d'amorçage et de vide d'air pour les médicaments dangereux.

o Assurer la mise en place de mesures générales de réduction des risques d'exposition liés à l'administration des médicaments dangereux comme la vérification de l'intégrité des contenants des médicaments dangereux avant l'administration.

o Établir un protocole de gestion des extravasations des médicaments dangereux.

o Utiliser une technique d'administration qui limite les risques d'exposition.

o Utiliser des procédures de retour à la pharmacie des médicaments non utilisés qui limitent la contamination.

o Assurer la disponibilité adéquate d'une trousse pour la gestion d'un déversement accidentel.

#### **1.4.1.4 En France**

On retrouve en France de nombreux textes encadrant la manipulation des médicaments anticancéreux :

o la **circulaire DH/DPM 678 du 3 mars 1987** relative à la manipulation des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier.(39)

o la **directive européenne 90/394/CEE du 28 juin 1990** qui porte sur la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérogènes au travail.(40)

o la **directive européenne 1999/38/CE du 29 avril 1999** qui a modifié pour la deuxième fois la directive 90/394/CEE en étendant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition aux agents mutagènes.(41)

o la **circulaire DGS/DH 98-213 du 24 mars 1998** relative à l'organisation des soins en cancérologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés. Cette circulaire a notamment conduit à la centralisation des préparations dans les établissements hospitaliers.(42)

o le **décret n°2001-97 du 1er février 2001** établissant les règles particulières de prévention des risques cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction.(18)

o l'**article L. 5121-5 du code de la santé publique** stipulant que la préparation des médicaments doit être réalisée conformément aux bonnes pratiques de préparation (BPP). (43)

o les **BPP** publiées en 2007, elles sont détaillées ci-après. (9)

#### **1.4.1.5 Bonnes pratiques de préparation**

Le texte en vigueur en 2018 correspond aux BPP de 2007, qui s'appliquent à l'ensemble des préparations, notamment magistrales, officinales et hospitalières, réalisées dans les établissements disposant d'une pharmacie à usage intérieur (PUI) autorisée ou dans les officines de pharmacie. Le chapitre 7 de ce document porte sur les « Préparations des médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement » et contient 10 sous-parties qui portent sur le personnel, les locaux, le matériel, la préparation, le conditionnement, l'étiquetage, le contrôle, le transport des préparations de produits à risque, les rejets et déchets, la gestion des anomalies et des réclamations.

Nous avons choisi d'extraire à partir des BPP 2007 les spécificités de manipulation propres aux médicaments anticancéreux pour les cinq étapes principales du circuit du médicament, à savoir, la réception, le stockage, la préparation, le transport et l'administration des médicaments.

(a) Réception

A chaque livraison, un contrôle de l'intégrité du conditionnement primaire et une vérification de la correspondance entre le bon de livraison et l'étiquette du fournisseur pour chaque contenant de matière première sont réalisés.

(b) Stockage

Le local de stockage des matières premières et articles de conditionnement doivent permettre de limiter le nombre de ces matériaux dans le local de préparation et ainsi de faciliter le nettoyage et d'éviter les risques de bris ou de confusion. Les transferts se font par l'intermédiaire de conteneurs hermétiques étiquetés permettant un transfert sécurisé.

(c) Préparation

La méthode de préparation doit être maîtrisée et validée pour limiter les risques de contamination des locaux de préparation. Les méthodes de préparation comportant le risque le plus faible doivent être privilégiées et un système de protection tel que poste de sécurité microbiologique vertical, isolateur ou robot de préparation doit être utilisé. Il est également spécifié que « la séparation entre l'opérateur et les produits toxiques est à privilégier pour éliminer les risques de contact ». Il est recommandé d'utiliser des gants capables d'assurer une protection maximale et d'utiliser de préférence un conditionnement en flacons à bouchons percutables ou des dispositifs de transfert plutôt que des ampoules.

Le guide précise également que des méthodes de nettoyage doivent être appropriées et validées.

(d) Transport

Les préparations doivent être transportées « dans des conditions ne présentant aucun risque pour les personnes et l'environnement et dans des conditions maintenant la qualité de la préparation (température, délai, protection contre la lumière si nécessaire...) ».

(e) Administration

Les préparations contenant des substances dangereuses doivent être présentées, si possible, prêtes à l'emploi, c'est à dire avec le perfuseur ou le dispositif d'administration connecté et

purgé avec le solvant de dilution afin que le personnel infirmier puisse effectuer l'administration sans risque.

## **1.4.2 Différents types de surveillance**

### **1.4.2.1 Surveillance environnementale**

La surveillance environnementale passe par le contrôle de l'air et/ou des surfaces. Celle-ci permet une mesure des contaminations à un instant t, et correspond à la surveillance la plus aisée à mettre en œuvre. De la méthode de prélèvement, des sites de prélèvement, de la méthode analytique utilisée dépendent l'interprétation des résultats. L'absence de guidelines ainsi que de valeurs limites donne une grande variabilité aux études de surveillance de surface réalisées ainsi qu'à leurs résultats.

La grande majorité des études de surveillance de surface de ces dernières années utilise des lingettes comme technique de prélèvement. D'autres techniques consistent à réaliser par exemple les prélèvements par écouvillonnage (44) ou sur gants (lavage des gants à l'eau stérile) (45).

### **1.4.2.2 Surveillance biologique**

La surveillance biologique peut-être réalisée de plusieurs façons :

- Surveillance par prélèvement des urines : monitoring biologique et tests de mutagénicité urinaire. Actuellement, il n'existe aucune valeur de référence. Ainsi, la mesure de traces infimes lors du monitoring biologique, en nanogrammes ou picogrammes, doit être interprétée avec une très grande prudence.
- Surveillance par prélèvements sanguins :
  - o études de génotoxicité (gènes – chromosomes – ADN) par mesures d'adduits à l'ADN, de mutations à l'ADN : test des comètes, d'aberrations chromosomiques, des échanges entre chromatides sœurs, quantification des micronoyaux, entre autres. Ces tests sont néanmoins d'interprétation délicate, de part une grande variabilité interindividuelle ainsi qu'une relation causale entre variation des biomarqueurs et l'environnement.
  - o études de cancérogénicité, par la mesure de marqueurs tumoraux. La même remarque que précédemment s'applique.

On ne connaît pas bien la relation entre le niveau et la durée d'exposition des professionnels et la probabilité de développer une atteinte à la santé (46).

### **1.4.2.3 Surveillance médicale**

La surveillance médicale se base sur un examen physique, une recherche de symptômes, de signes cutanés ou muqueux, traduisant une exposition aiguë ou chronique.

Les bonnes pratiques de préparation recommandent « une surveillance médicale adaptée et régulière [...] mise en place notamment au niveau immunologique, cutané, des muqueuses, des risques d'allergie, des effets embryotoxiques, génotoxiques ou sur la fonction de reproduction. » (9) sans précisions quant aux tests et à la fréquence.

Le NIOSH, dans son alerte de 2004 (14), recommande la mise en place d'un programme de surveillance médicale comme un point important dans la prévention de l'exposition aux antinéoplasiques.

Elle n'est cependant pas recommandée par l'ASSTSAS (12). En effet, les effets toxiques de l'exposition professionnelle à des médicaments dangereux sont encore mal connus, surviennent tardivement sur plusieurs systèmes et ne sont pas spécifiques. Aucune étude épidémiologique portant sur le suivi à long terme de professionnels exposés à des médicaments dangereux n'a été effectuée.

### **1.4.3 Focus sur la surveillance environnementale**

La surveillance environnementale peut permettre d'évaluer et de mesurer la contamination microbiologique et la contamination chimique par des médicaments antinéoplasiques. En France, d'après les BPP 2007 (9), des procédures doivent être établies pour la surveillance de l'environnement et notamment la qualité de l'air, de l'eau, et l'état des surfaces. Il est précisé dans le chapitre 7 que « La méthode de préparation est maîtrisée, validée pour limiter les risques de contamination des locaux de préparation. Cette validation peut s'appuyer notamment sur des contrôles d'environnement adaptés. » Au Québec, d'après le guide de l'ASSTSAS (12), la surveillance de la contamination environnementale par les médicaments anticancéreux est fortement recommandée de façon annuelle ou lors de changements importants au niveau des aménagements. Un programme de surveillance est disponible afin de vérifier périodiquement l'état de contamination des surfaces de travail au sein de l'établissement de santé par les médicaments anticancéreux.

Dans le chapitre 800 de l'USP sur la manipulation des médicaments dangereux dans les établissements de soin (10), il est recommandé une « surveillance environnementale régulière (i.e. initialement comme une référence puis ensuite au moins tous les 6 mois, ou plus souvent si nécessaire pour vérifier l'endiguement de la contamination). Les prélèvements de surface doivent inclure : l'intérieur de l'enceinte principale de préparation des chimiothérapies (C-PEC) et de l'équipement qu'il contient, les zones de repos ou de travail à proximité du C-PEC, les zones adjacentes au C-PEC (par exemple, les planchers situés sous les zones de stockage, de dispensation et d'administration des patients) »

Il n'existe pas à ce jour de réglementation ou d'obligation de mesure pour les contaminations de surface en France.

Afin de permettre aux établissements de santé d'évaluer et d'optimiser la manipulation des médicaments anticancéreux, des laboratoires ont développé des techniques analytiques pour mesurer la contamination environnementale engendrée par ces médicaments.

#### **1.4.3.1 Institut National de Santé Publique au Québec**

L'Institut National de Santé Publique du Québec (INSPQ) a mis au point, en collaboration avec l'Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique (URPP), une méthode analytique pour mesurer la contamination environnementale au niveau hospitalier par les médicaments anticancéreux. Dix marqueurs de contamination ont été choisis, le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le méthotrexate, la cytarabine, la gemcitabine, le 5-fluorouracile, l'irinotécan, le docétaxel, le paclitaxel et la vinorelbine. Sur demande, un kit permettant le prélèvement de surface dans les établissements de santé est envoyé. Un total de 12 points de mesure est suggéré, six points dans la zone de préparation et six dans la zone d'administration des médicaments anticancéreux. L'analyse des prélèvements est effectuée en laboratoire au Centre de toxicologie du Québec par chromatographie liquide à ultra-haute performance couplée à un spectromètre de masse (UPLC-MS/MS). Le coût de l'analyse des 12 points de prélèvements pour les dix molécules et l'accès à un rapport personnalisé pour les établissements de santé est d'environ 1000 dollars canadiens, ce qui équivaut à 700 euros.

#### **1.4.3.2 Réseau de cancérologie de la région Rhône-Alpes**

Le réseau de cancérologie de la région Rhône-Alpes nommé ONCORA a créé en 2007 un laboratoire de contrôle spécialisé dans la mesure de la contamination de l'environnement hospitalier par les médicaments anticancéreux. L'activité de ce laboratoire était basée sur la

réalisation et l'analyse de prélèvements de surface et, depuis 2007, proposait ses prestations en routine à l'ensemble des établissements de santé sur le territoire national. Le marqueur de contamination retenu par le laboratoire était le 5-fluorouracile en raison des quantités importantes consommées par l'ensemble des établissements concernés par la cancérologie. Les analyses de 5-fluorouracile étaient réalisées par chromatographie liquide haute performance avec une détection ultraviolet. Le laboratoire a cessé ses activités en 2010.

#### **1.4.3.3 Laboratoire MASS du centre Léon Bérard de cancérologie**

Depuis, le laboratoire MASS (Mesure de la contamination des surfaces par les anticancéreux) du centre Léon Bérard de cancérologie à Lyon a établi une méthode analytique pour mesurer la contamination environnementale par vingt médicaments anticancéreux en réalisant un seul prélèvement. Il s'agit du 5-fluorouracile, de la cytarabine, dacarbazine, doxorubicine, épirubicine, gemcitabine, melphalan, cyclophosphamide, docétaxel, étoposide, ifosfamide, irinotécan, méthotrexate, paclitaxel, pemetrexed, topotécan, vindésine, cisplatine, carboplatine et oxaliplatine. L'analyse des prélèvements est effectuée par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS). Sur demande, un kit permettant le prélèvement de surface est envoyé. Le coût d'analyse d'un prélèvement pour la recherche des vingt molécules est de 220 euros.

#### **1.4.3.4 Autres entités**

Des laboratoires en Allemagne, en Italie, aux Pays Bas, en Suisse sont susceptibles de mesurer la contamination environnementale par les médicaments anticancéreux.

Ainsi, la European Society of Oncology Pharmacy (ESOP) concrétise le projet MASHA (Management of Safe Handling Procedures) (47) grâce à une étude pilote dont le but était d'obtenir une vue d'ensemble de la situation des hôpitaux européens au regard de la contamination par les antinéoplasiques. Les prélèvements sont réalisés à l'aide du kit PharmaMonitor® développé par l'Institute of Energy and Environmental Technology (IUTA) en Allemagne, et analysés par ce même institut. Leur méthode permet le dosage de douze antinéoplasiques (5-fluorouracile, cyclophosphamide, ifosfamide, gemcitabine, étoposide, méthotrexate, paclitaxel, docétaxel, topotécan, irinotécan, doxorubicine et épirubicine), par LC-MS/MS, sur 10 sites standardisés.

Le projet MEWIP (48), également mené par le IUTA en Allemagne, a recoupé les résultats de contamination environnementale de 130 pharmacies d'hôpital et communautaires en

Allemagne. Huit antinéoplasiques étaient dosés (5-fluorouracile, cyclophosphamide, ifosfamide, gemcitabine, étoposide, méthotrexate, paclitaxel, docétaxel) par chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (HPLC-MS/MS), sur 3 sites standardisés.

La société Exposure Control, créée par Paul Sessink aux Pays-Bas, propose des kits de prélèvement de surface dénommés «CYTO WIPE KIT »(49). Un kit permet de mesurer la contamination environnementale par le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le 5-fluorouracile et le méthotrexate. Quatre autres kits permettent la mesure de l'étoposide, de la mitomycine C et des dérivés du platine, le cisplatine, la carboplatine et l'oxaliplatine. Chaque établissement de santé peut composer son propre programme de surveillance en choisissant les molécules qu'il désire contrôler. Chaque kit permet le prélèvement de 6 sites.

Enfin, en Suisse, les Hôpitaux Universitaires de Genève ont développés et validés une méthode LC-MS/MS pour le dosage simultané de dix antinéoplasiques (50) (cytarabine, gemcitabine, méthotrexate, étoposide, ifosfamide, cyclophosphamide, irinotécan, doxorubicine, épirubicine, vincristine).

## **2 Deuxième partie : étude de surveillance des surfaces de centres hospitaliers canadiens : dosage de dix antinéoplasiques**

### **2.1 Contexte**

Les professionnels de santé sont exposés aux médicaments dangereux, incluant les médicaments antinéoplasiques (11). Il a été récemment estimé que 75000 travailleurs canadiens sont exposés, et qu'approximativement la moitié d'entre eux travaillent en établissement hospitalier (51). L'exposition peut provenir de contact direct, de projection, de contamination atmosphérique ou de contamination de surface. Il a été précédemment démontré que les surfaces des pharmacies et cliniques externes sont fréquemment contaminées par les antinéoplasiques (4,48,52–59). Les risques pour les professionnels de santé incluent une génotoxicité (60–62) et des risques reproductifs (63).

La surveillance environnementale est essentielle pour évaluer la contamination d'une aire de travail donnée (64). Elle peut aussi être utilisée comme une partie intégrante de la stratégie de prévention afin de sensibiliser le personnel. Dans son dernier chapitre, l'USP recommande une surveillance environnementale en routine pour les médicaments dangereux (10). D'autres sociétés canadiennes donnent des recommandations similaires (12,38,65).

Au fur et à mesure des années, l'équipe de recherche de l'URPP a conduit des études de surveillance environnementale dans un nombre croissant de centres canadiens. En 2017, la méthode analytique a été modifiée afin de détecter 10 antinéoplasiques. Chaque année, le 75<sup>ème</sup> percentile des concentrations mesurées sur chaque surface pour chacun des antinéoplasiques était calculé, utilisant les résultats de tous les centres participants. Lorsque les centres recevaient leurs résultats individuels, ce 75<sup>ème</sup> percentile était aussi partagé et il leur était suggéré, pour les sites dont les valeurs étaient au-dessus de cette limite, des mesures correctives (4). Cela a permis d'observer une diminution des concentrations mesurées sur les surfaces des centres canadiens au cours des années. D'autres études ont utilisé le 75<sup>ème</sup> percentile (52), mais également le 90<sup>ème</sup> percentile (48,59) et le 95<sup>ème</sup> percentile (58) comme valeur seuil de contamination.

L'objectif de cette étude était de surveiller la contamination environnementale par le dosage de 10 antinéoplasiques dans les pharmacies à usage intérieur d'oncologie et dans les cliniques

externes et aires de soins aux patients. L'objectif secondaire était d'explorer l'impact des facteurs qui pourraient expliquer cette contamination.

## **2.2 Matériel et méthode**

### **2.2.1 Centres participants**

Les directeurs des départements de pharmacie des centres Canadiens avec au moins 50 lits ambulatoires ont été contactés par e-mail le 14 Décembre 2016 (n = 202 directeurs depuis 11 provinces, dans l'ordre alphabétique, Alberta (n=12), Colombie Britannique (n=23), Manitoba (n=13), Nouveau Brunswick (n=8), Newfoundland and Labrador (n=2), Northwest Territories (n=3), Nova Scotia (n=9), Ontario (n=62), Prince Edward Island (n=2), Québec (n=62) et Saskatchewan (n=6)). Deux emails de rappels ont été envoyés.

De chaque centre participant était attendu une application des politiques et procédures locales pour la préparation, l'administration, le nettoyage des surfaces, la gestion des déchets, et autres aspects de la manipulation des médicaments dangereux. Tous les centres participants étaient équipés d'une hotte à flux laminaire pour préparations stériles dans la pharmacie à usage intérieur. Chaque centre payait pour l'analyse des échantillons.

Les prélèvements ont été effectués entre février et juin 2017. Les directeurs participants devaient fournir des données décrivant les principales pratiques des centres.

### **2.2.2 Technique de prélèvement**

Douze sites standardisés, six en pharmacie et six en service de soin, ont été sélectionnés, conformément aux études précédentes (4). Pour les centres les plus proches de Montréal, les échantillons ont été collectés par une assistante de recherche. Pour les centres restants, ils étaient collectés par un employé du centre participant, formé grâce à une vidéo, une description et des photographies des sites standardisés et procédures.

Pour chaque prélèvement, une surface d'environ 600 cm<sup>2</sup> (20 cm × 30 cm) était échantillonnée à l'aide d'une lingette Wypall X60 de 6 cm × 8 cm de marque Kimberly Clark Professional (Newton Square, Pennsylvania). La lingette était préalablement humidifiée avec 1 mL de solution d'extraction (10% méthanol et 90% acétate d'ammonium 5 mmol/L). La surface était prélevée une fois horizontalement et une fois verticalement, avec chaque côté de la lingette (4 fois au total), technique adaptée de Larson et al. (2002) (66) développée par l'INSPQ. Les

surfaces étaient prélevées à la fin de la journée de travail ou le matin, avant que celles-ci ne soient nettoyées. (cf Annexe 1)

### 2.2.3 Procédure analytique

Les lingettes issues des prélèvements des centres étaient conservées entre 2 et 8°C dans des tubes en polypropylène de 50 mL. Avant les analyses, 10 mL de solution d'extraction et standard interne était additionné à chaque tube. Les tubes étaient agités mécaniquement pendant 10 min, puis un extrait de la solution obtenue était utilisé pour les analyses. Chaque prélèvement était préparé en utilisant deux schémas de dilution distincts afin de permettre la quantification de sept agents antinéoplasiques (cyclophosphamide, ifosfamide, méthotrexate, cytarabine, gemcitabine, 5-fluorouracile, irinotécan). Trois antinéoplasiques additionnels étaient détectés, mais non quantifiés (docétaxel, paclitaxel et vinorelbine), les trois ne correspondant pas aux critères de validation d'une méthode quantitative. L'extrait final était analysé en deux lots, en accord avec le schéma de dilution utilisé, et était injecté en utilisant les mêmes paramètres chromatographiques.

La quantification et la détection des médicaments antinéoplasiques dans l'extrait étaient réalisées par UPLC-MS-MS (système chromatographique Acquity UPLC® couplé avec spectromètre de masse Xevo TQ-S, Waters, Milford, MA, USA). La chromatographie était effectuée avec une colonne Acquity C18 UPLC HSS T3 de dimensions 2,1 mm x 100 mm, 1,8 µm et avec un gradient croissant de 2/98 acétonitrile / acide formique 0,1% à 60/40 acétonitrile / acide formique 0,1% pendant 3 min. Les résultats étaient exprimés en ng/mL et convertis en ng/cm<sup>2</sup>.

Les limites de détection (LOD) et de quantification (LOQ) de la méthode étaient validées sur la base de la variance des mesures répétées du signal de l'ion quantificateur d'un unique échantillon contenant une quantité faible mais mesurable d'analyte pour chaque antinéoplasique (67). L'écart type (SD) obtenu a été utilisé pour évaluer respectivement les limites comme suivant : 'méthode LOD' = 3 x SD et LOQ = 10 x SD. Un échantillon était considéré positif pour un médicament si la valeur était supérieure à la 'méthode LOD' et si le pic du quantificateur se situait dans la tolérance maximale du calibre moyen pour les critères de confirmation (rapport signal / bruit  $\geq 3$ , temps de rétention  $\pm 0,02$  min, ratio  $\pm 20\%$ ). Certains médicaments, générant un signal ionique plus faible, ne pourraient pas atteindre un rapport signal / bruit  $\geq 3$  au niveau de la 'méthode LOD'. Dans ce cas, la 'LOD fonctionnelle' (ou limite de déclaration) était définie comme la valeur la plus faible entre la limite de quantification ou la

valeur de calibreur la plus faible, pouvant démontrer de manière fiable un rapport signal / bruit satisfaisant. La 'LOD fonctionnelle' est plus tard appelée LOD et est également utilisée pour l'analyse statistique. Les LOD et LOQ sont présentées dans le Tableau I ci-dessous.

**Tableau I : Limites de détection (LOD) et de quantification (LOQ) utilisées pour l'étude de 2017**

<b>Antinéoplasique</b>	<b>LOD (ng/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>LOQ (ng/cm<sup>2</sup>)</b>
Cyclophosphamide	0,0010	0,0033
Cytarabine	0,0400	0,0790
Docétaxel	0,0900	0,2600
5-Fluorouracile	0,0400	0,1400
Gemcitabine	0,0040	0,0040
Ifosfamide	0,0060	0,0060
Irinotécan	0,0030	0,0030
Méthotrexate	0,0020	0,0060
Paclitaxel	0,0400	0,1200
Vinorelbine	0,0040	0,0120

Les valeurs obtenues en pg/mL étaient multipliées par le facteur de dilution qui était égal à 11 et divisées par la surface prélevée qui était de 600 cm<sup>2</sup>. La spécificité de la méthode était de 100%.

#### **2.2.4 Taux de récupération**

Le taux de récupération des analytes sur six surfaces non contaminées d'un laboratoire (sol, surface d'une hotte non nettoyée, surface d'une hotte nettoyée, téléphone, plan de travail, porte du laboratoire) variait entre 101 et 119%, car certains contaminants de surface pouvaient affecter la source d'ionisation.

### **2.2.5 Communication des résultats aux centres**

Après la fin de l'étude, chaque centre participant se voyait attribué un accès sécurisé à un site internet depuis lequel il pouvait consulter ses résultats de 2017, associés aux résultats des années précédentes si le centre avait participé à plus d'une étude. Les sites de prélèvement avec des valeurs supérieures aux 75<sup>ème</sup> et 90<sup>ème</sup> percentiles globaux canadiens étaient mis en évidence afin de pouvoir cibler des mesures correctives, si nécessaire.

### **2.2.6 Analyse des données**

La proportion d'échantillons positifs était calculée comme décrit dans la section procédure analytique. Des analyses statistiques descriptives étaient effectuées grâce au logiciel SPSS (IBM Corp. Released 201X. IBM Statistics for Windows version 24.0, Armonk, NY: IBM Corp). Pour les calculs, les concentrations qui tombaient entre la LOD et la LOQ correspondaient à la LOQ divisée par 2 (68), et les concentrations sous la LOD correspondaient à la LOD divisée par 2, comme recommandé par l'Union Européenne (68) et Hornung & Reed (1990) (69) pour palier l'incertitude de mesure des valeurs en dessous de ces limites.

Depuis le début du programme de surveillance environnementale de l'URPP, 16 centres ont participé à toutes les précédentes études. Pour ces centres, la concentration de cyclophosphamide sur les différentes surfaces (des données des précédentes études 2008-2016) était utilisée pour illustrer l'évolution de la contamination au cours des années.

Des sous-analyses étaient effectuées afin d'explorer l'impact de facteurs pouvant expliquer la contamination au cyclophosphamide, incluant les pratiques suivantes : participation précédente à l'étude multicentrique, taille de la clinique d'oncologie, quantité d'antinéoplasiques utilisés, retrait de l'emballage extérieur, nettoyage des flacons après réception, utilisation de système clos et amorçage des perfusions IV d'antinéoplasique à la pharmacie. Les résultats étaient comparés grâce à un test de Kolmogorov-Smirnov pour échantillons indépendants. Une valeur p inférieure à 0,05 était considérée comme significative.

## 2.3 Résultats

### 2.3.1 Participants

Quatre-vingt-trois centres Canadiens ont été recrutés en 2017. Leurs caractéristiques sont présentées dans la Tableau II ci-dessous.

**Tableau II : Caractéristiques des centres participant**

Caractéristiques	Centres (n=83)	
	N	%
<b>Province</b>		
Québec	63	75,90%
New Brunswick	9	10,80%
Ontario	8	9,60%
Manitoba	1	1,20%
Nova Scotia	1	1,20%
Saskatchewan	1	1,20%
<b>Participation aux précédentes études multicentriques de surveillance</b>		
1-6 études	67	80,70%
7 études	16	19,30%
<b>Taille de la clinique d'oncologie – nombre de lits d'hospitalisation</b>		
<15	58	69,90%
≥15	25	30,10%

---

**Taille de la clinique d'oncologie – nombre de fauteuils/civière/lits ambulatoires**

<15	52	62,70%
≥15	31	37,30%

---

**Quantité de préparations d'antinéoplasiques/an**

< 4000	37	44,60%
≥ 4000	40	48,20%
Manquant	6	7,20%

---

**Quantité de Cyclophosphamide utilisé/an (g)**

<250	38	45,80%
≥250	43	51,80%
Manquant	2	2,40%

---

**Retrait de l'emballage externe après réception**

Retrait	72	86,70%
Pas de retrait	11	13,30%

---

**Nettoyage des flacons après réception**

Nettoyage	67	80,70%
Pas de nettoyage	16	19,30%

---

**Dispositif de transfert en système clos\***

Utilisé	31	37,30%
Pour ≥90% des préparations	16	NA
Pour <90% des préparations	11	NA

Manquant	4	NA
Non utilisé	52	62,70%

---

### **Amorçage des perfusions IV d'antinéoplasiques**

En pharmacie (pour $\geq 90\%$ des préparations)	58	69,90%
En unité de soin (pour $\geq 90\%$ des préparations)	23	27,70%
Autre**	2	2,40%

---

\* Les dispositifs utilisés étaient : ChemoClave System® (ICU Medical Inc, San Clemente, California, USA) (n=22), Phaseal® (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, New Jersey, USA) (n=6), Equashield® (EquaShield Medical, Port Washington, New York, USA) (n=2) et Tevadaptor® (Teva Medical, Petha Tikva, Israël) (n=1).

\*\*Pour 2 centres, ni la pharmacie ni l'unité de soins ne réalisaient  $\geq 90\%$  de l'amorçage

NA: Non applicable, la proportion n'était pas calculée pour ces sous-groupes

### **2.3.2 Prélèvements de surface**

Un total de 953 surfaces a été prélevé, 495 en pharmacie et 458 en unité de soin. Quarante-trois prélèvements n'ont pas été retenus car ne correspondaient pas aux sites standardisés (19 non standardisés), ou le prélèvement n'était pas réalisé (24 non effectués).

Les trois antinéoplasiques utilisés dans les plus importantes quantités, i.e. 5-fluorouracile, gemcitabine et cyclophosphamide (quantités médianes annuelles reportées de 2,245g, 314g et 252g, respectivement), étaient les plus détectés sur les surfaces (11%, 12% et 36%, respectivement) (cf Tableau III ci-dessous).

**Tableau III : Contamination des surfaces et consommation annuelle d'antinéoplasiques rapportée**

Antinéoplasique (n =953 échantillons)	Prélèvements positifs n (%)	Contamination (ng/cm <sup>2</sup> )*			Utilisation annuelle rapportée (g) (n=79 centres)	
		75 <sup>ème</sup> percentile	90 <sup>ème</sup> percentile	Max	Médiane	Max
		Cyclophosphamide	343 (36,0%)	0,0040	0,029	39
Gemcitabine	112 (11,8%)	<LOD	0,0057	7,2	314	2,965
5-Fluorouracile	100 (10,5%)	<LOD	0,070	52	2,245	75,780
Méthotrexate	63 (6,6%)	<LOD	<LOD	1,7	4 <sup>(2)</sup>	867 <sup>(2)</sup>
Ifosfamide	38 (4,0%)	<LOD	<LOD	1,3	1 <sup>(3)</sup>	678 <sup>(3)</sup>
Irinotécan	28 (2,9%)	<LOD	<LOD	5,0	57	354
Cytarabine	19 (2,0%)	<LOD	<LOD	0,88	1 <sup>(1)</sup>	2,724 <sup>(1)</sup>
Paclitaxel	5 (0,5%)	NA	NA	NA	40	646
Vinorelbine	4 (0,4%)	NA	NA	NA	3	68
Docétaxel	1 (0,1%)	NA	NA	NA	12	112

**Légende:** LOD: limite de détection; Max: maximum; NA: non applicable

\*Le minimum était <LOD pour tous les antinéoplasiques testés

<sup>(1)</sup> n=80, <sup>(2)</sup> n=81, <sup>(3)</sup> n=82

La proportion d'échantillons positifs pour au moins un antinéoplasique était similaire dans la pharmacie et dans l'unité de soins (cf Tableau IV ci-dessous). Le bras de fauteuil (81,7% des échantillons positifs pour au moins un antinéoplasique), la grille frontale à l'intérieur de la hotte

(78,3%) et le sol devant la hotte (61,4%) étaient plus fréquemment contaminés et ce dans des concentrations plus hautes (cf Tableau IV).

**Tableau IV : Contamination par site de prélèvement**

Site de prélèvement (n)	Positif à au moins un antinéoplasique	Positif au cyclophosphamide	Concentration de cyclophosphamide (ng/cm <sup>2</sup> )		
	n (%)	n (%)	75 <sup>ème</sup> perc.	90 <sup>ème</sup> perc.	Max
<b>Pharmacie</b>					
Grille frontale de la hotte (n=83)	65 (78,3%)	49 (59,0%)	0,029	0,302	2
Plancher devant la hotte (n=83)	51 (61,4%)	48 (57,8%)	0,022	0,087	1,6
Tablette d'entreposage des stocks (n=82)	46 (56,1%)	34 (41,5%)	0,005	0,012	23
Plateau de travail ou Bac de transport (n=83)	26 (31,3%)	17 (20,5%)	<LOD	0,004	38
Passe-plat ou Comptoir post-préparation (n=83)	20 (24,1%)	16 (19,3%)	<LOD	0,01	0,11
Comptoir de réception des produits (n=81)	17 (21,0%)	10 (12,3%)	<LOD	0,0017	0,03
<b>Sous-total (Pharmacie) (n=495)</b>	<b>225 (45,5%)</b>	<b>174 (35,2%)</b>	<b>0,004</b>	<b>0,029</b>	<b>38</b>
<b>Unité de soins / clinique externe</b>					
Bras de fauteuil (n=82)	67 (81,7%)	65 (79,3%)	0,065	0,12	0,065
Extérieur d'un contenant d'antineoplasique(n=79)	34 (43,0%)	25 (31,6%)	0,0017	0,005	0,0017

Comptoir utilisé pour l'amorçage des antinéoplasiques ou validation (n=77)	33 (42,9%)	30 (39,0%)	0,006	0,023	0,006
Comptoir dans la chambre du patient (n=66)	26 (39,4%)	19 (28,8%)	0,0017	0,0073	0,0017
Comptoir à la clinique externe (n=74)	27 (36,5%)	19 (25,7%)	0,0017	0,0065	0,0017
Tablette ou Bac de rangement (n=80)	17 (21,3%)	11 (13,8%)	<LOD	0,0017	<LOD
<b>Sous-total</b> (unité de soins) (n=458)	<b>204 (44,5%)</b>	<b>169 (36,9%)</b>	<b>0,004</b>	<b>0,0316</b>	<b>0,004</b>
<b>Total</b> (pharmacie & unité de soin) (n=953)	<b>429 (45,0%)</b>	<b>343 (36%)</b>	<b>0,004</b>	<b>0,0286</b>	<b>38</b>

Légende : LOD : limite de détection ; perc. : percentile

### 2.3.3 Mesure d'impact de facteurs sur la contamination au Cyclophosphamide

Cinq facteurs étaient associés à une différence de concentration de cyclophosphamide, incluant quatre facteurs reliés à la taille du centre : nombre de lits d'hospitalisation, de fauteuils en ambulatoire, de préparations annuelle d'antineoplasiques et quantité annuelle de cyclophosphamide utilisée (cf Tableau V ci-dessous).

**Tableau V : Impact des facteurs pouvant expliquer une contamination au Cyclophosphamide**

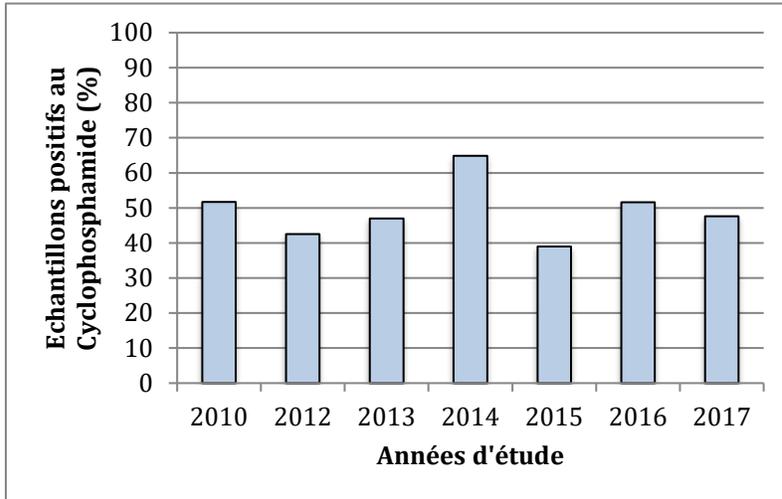
Facteurs (n échantillons)	Distribution des concentrations de cyclophosphamide (ng/cm <sup>2</sup> )		Différence entre les groupes comparés
	75 <sup>ème</sup> percentile	90 <sup>ème</sup> percentile	
<b>Participation aux précédentes études multicentriques de surveillance</b>			0,003
7 études (n=189)	0,006	0,04	
1 à 6 études (n=764)	0,0017	0,023	
<b>Taille de la clinique d'oncologie - lits d'hospitalisation</b>			<0,0001
<15 (n=671)	0,0017	0,022	
≥15 (n=282)	0,007	0,039	
<b>Taille de la clinique d'oncologie - fauteuils/civières/lits ambulatoires</b>			<0,0001
<15 (n=602)	0,0017	0,018	
≥15 (n=351)	0,008	0,048	
<b>Quantité de préparations d'antinéoplasiques/an</b>			<0,0001
<4000 (n=435)	0,0017	0,013	
≥4000 (n=494)	0,006	0,039	
<b>Quantité de Cyclophosphamide utilisé/an (g)</b>			<0,0001
<250 (n=451)	<LOD	<LOD	
≥250 (n=479)	0,009	0,049	

<b>Retrait de l'emballage externe après réception</b>			0,204
Retrait (n=826)	0,0017	0,023	
Pas de retrait (n=127)	0,01	0,073	
<b>Nettoyage des flacons après réception</b>			0,388
Nettoyage (n=779)	0,004	0,025	
Pas de nettoyage (n=174)	0,007	0,042	
<b>Utilisation d'un dispositif de transfert en système clos</b>			0,971
Pour $\geq 90\%$ des préparations (n=158)	0,0017	0,017	
Pour 0-90% des préparations (incluant les non-utilisation) (n=749)	0,0028	0,028	
<b>Amorçage des perfusions IV d'antinéoplasiques</b>			0,513
En unité de soin (pour $\geq 90\%$ des préparations) (n=255)	0,004	0,025	
En pharmacie (pour $\geq 90\%$ des préparations) (n=675)	0,0017	0,027	

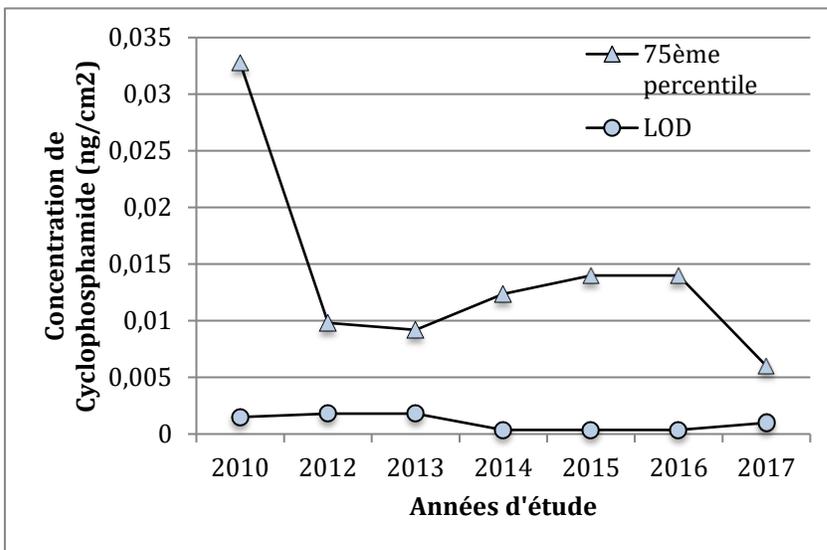
**Légende** : LOD: Limite de détection

\*Kolmogorov-Smirnov (deux groupes) pour échantillons indépendants. La LOD était de 0,001 ng/cm<sup>2</sup> pour le cyclophosphamide. Signification statistique définie à la valeur  $p < 0,05$ .

Les seize centres qui ont participé aux sept études de surveillance de surface avaient des concentrations de cyclophosphamide significativement supérieures à celles de l'ensemble des autres centres participants (75<sup>ème</sup> percentile : 0,0060 ng/cm<sup>2</sup> vs 0,0040 ng/cm<sup>2</sup> pour les autres centres), mais étaient également les plus gros centres en termes de taille. Pour ces 16 centres, le pourcentage d'échantillons positifs au cyclophosphamide ainsi que le 75<sup>ème</sup> percentile de la concentration de cyclophosphamide (cf Figure 1 ci-dessous) restent élevés. Une réduction du 75<sup>ème</sup> percentile est constatée en 2017.



A.



B.

**Figure 1 : Tendence des concentrations de cyclophosphamide sur 16 centres de 2010 à 2017**

**A. Proportion d'échantillons positifs** : pourcentage d'échantillons positifs au cyclophosphamide sur les seize centres ayant participé aux sept études en fonction de l'année d'étude ;

**B. Concentration** : concentration de cyclophosphamide sur les surfaces des seize centres ayant participé aux sept études en fonction de l'année d'étude

**Légende:** LOD: Limite de détection. La LOD était de 0,0015 ng/cm<sup>2</sup> en 2008-2010, 0,0018 ng/cm<sup>2</sup> en 2012-2013, 0,00036 ng/cm<sup>2</sup> en 2014-2016 et 0,0010 ng/cm<sup>2</sup> en 2017.

## **2.4 Discussion**

### **2.4.1 Antinéoplasiques**

Dans cette large étude multicentrique, environ la moitié des sites prélevés avaient des traces d'au moins un antinéoplasique. Notre groupe de recherche a analysé 10 antinéoplasiques pour la première fois, et le cyclophosphamide reste le médicament le plus retrouvé sur les surfaces (36%). Le 5-fluorouracile et la gemcitabine étaient les plus utilisés par les centres participants, mais on trouvait néanmoins une contamination plus faible avec ces médicaments qu'avec le cyclophosphamide. Dans la littérature, ces trois antinéoplasiques sont fréquemment retrouvés sur les surfaces, mais le cyclophosphamide n'est pas toujours le plus fréquent. Sottani et al. (2017) trouvaient ainsi en majorité des médicaments contenant du platine (42%), du cyclophosphamide (30%), du 5-fluorouracile (14%) et de la gemcitabine (13%) (59). Kiffmeyer et al. (2013) trouvaient le cyclophosphamide (37%), la gemcitabine (32%) et le 5-fluorouracile (31%) comme contaminants de surface les plus fréquents (48). Le 5-fluorouracile était le plus fréquent pour Kopp et al. (2013) (93.5%) (54) et Colombo et al. (2017) (57). La variabilité dans les sites de prélèvements mais aussi dans les techniques de quantification ne permet pas une analyse statistique comparative des résultats entre ces études.

Le constat réalisé vis-à-vis de la contamination plus fréquente des surfaces au cyclophosphamide reste conjectural. En effet, au regard des propriétés physico-chimiques du cyclophosphamide, celui-ci est plus hydrosoluble et photodégradable que le 5-fluorouracile et la gemcitabine (70). Sa rémanence dans l'environnement pourrait ainsi être supposée moins importante. De plus, le cyclophosphamide était, parmi les antinéoplasiques, le plus utilisé en grammes, mais n'était pas le plus utilisé en termes de quantité de préparations. Les flacons de matière première de cyclophosphamide au Canada étaient commercialisés sous forme de poudre non lyophilisée, nécessitant des manipulations supplémentaires pour la reconstitution. Cet antinéoplasique est reconnu pour rester sur les surfaces de nombreuses semaines (71), et nous avons pu remarquer que de nombreuses sessions de nettoyage étaient requises pour enlever toute trace de cyclophosphamide (72). L'efficacité de décontamination du cyclophosphamide n'était pas plus faible que celle des autres antinéoplasiques (73).

Une analyse multiple a été réalisée dans notre étude. Elle était issue d'une procédure précédemment optimisée pour la détection du cyclophosphamide, de l'ifosfamide et du méthotrexate (4). Du fait de leurs propriétés physicochimiques, les petites molécules comme le 5-fluorouracile, les grandes molécules naturelles comme le paclitaxel, et la gemcitabine, dans

une moindre mesure, démontrent typiquement un plus faible potentiel de ionisation, de stabilité et de sensibilité avec les essais ESI LC-MS/MS. La LOD validée pour le cyclophosphamide dans l'essai était ainsi 4 fois inférieure à celle de la gemcitabine et 40 fois inférieure à celle du 5-fluorouracile (cf Tableau I). Cela pourrait expliquer les contradictions apparentes entre les taux de contamination de surface observés et les attentes au regard des précédentes études ou de leur utilisation dans les centres (cf Tableau III).

Très peu de contamination était trouvée pour les autres antinéoplasiques (moins de 12%). Colombo et al. (2017) ont mis en évidence une persistance du docétaxel et du paclitaxel sur les surfaces, mais nous avons trouvé peu de sites contaminés avec ces deux antinéoplasiques (moins de 1%) (57). Cela peut être expliqué par le fait que notre méthode de détection était moins sensible à ces antinéoplasiques.

#### **2.4.2 Sites de prélèvement**

La proportion d'échantillons positifs était similaire pour la pharmacie et pour l'unité de soin. Les sites les plus fréquemment contaminés étaient la grille frontale dans la hotte, le sol devant la hotte, ainsi que le bras du fauteuil patient pour administration du traitement. Ce constat est resté équivalent au cours des années (4). La grille frontale (à 68% contaminée par du cyclophosphamide) (4) et le poste de sécurité microbiologique (à 37% contaminé avec du cyclophosphamide) (59) sont souvent rapportés comme les plus contaminés. Etant donné que ce sont les endroits dans lesquels sont effectués les manipulations avec les flacons d'antineoplasiques concentrés et que nos prélèvements ont lieu après une journée de travail, ces résultats étaient prévisibles. Les sols étaient aussi reportés précédemment comme très contaminés (4,53,59). La haute contamination du bras de fauteuil peut-être un risque considéré comme sérieux, étant donné le nombre élevé de professionnels, patients et membres de la famille accompagnant potentiellement exposés à cette contamination. Kopp et al. (2013) ont également rapporté des bras de fauteuils contaminés (à 75% avec du cyclophosphamide) (54). Cette contamination résulte d'une méthode de nettoyage inappropriée entre les patients. Ce type de surface est probablement plus difficile à nettoyer à cause de sa surface matelassée.

#### **2.4.3 Pratiques**

Les centres de grande taille avaient une concentration de cyclophosphamide significativement supérieure sur leurs surfaces. Les centres ayant participé à sept études de surveillance environnementale étaient plus contaminés, et étaient également les centres de plus grande

taille. Odraska et al. (2014) ont trouvé une corrélation entre la médiane des concentrations trouvées sur les surfaces en pharmacie et le nombre de préparations réalisées (55).

Inversement, Kopp et al. (2013) n'ont pas trouvé de corrélation entre la contamination et l'utilisation (54).

Le retrait de l'emballage externe et le nettoyage des flacons après réception est recommandé au Québec (12), mais n'est pas statistiquement associé à de faibles contaminations de surface. Des auteurs se sont penchés sur la contamination des flacons lors de la réception par les manufacturiers, suggérant que ceux-ci étaient une source importante de contamination environnementale et des professionnels (15,74). Pour Janes et al. (2015), il n'y a cependant pas de différence significative entre les centres nettoyant ou non les flacons (75).

L'amorçage des perfusions IV, lorsque réalisé par la pharmacie et non en unité de soin, ne montre pas de différence significative. Guillemette et al. (2014) (76), ont pu montrer une diminution de la contamination de surface après que l'amorçage ait été centralisé à la pharmacie, et les infirmiers enquêtés par Silver et al. (2016) (77), ont rapporté plus de projections lorsqu'ils réalisaient eux-mêmes l'amorçage des perfusions IV. L'amorçage en unité de soin est une étape de manipulation supplémentaire réalisée par des personnels de soins infirmiers en dehors d'une zone à atmosphère contrôlée, avec un équipement de protection individuel moindre. L'ASSTSAS préconisait de « procéder à l'amorçage et au vide d'air des tubulures sous enceinte de sécurité biologique à la pharmacie avant d'ajouter le médicament dangereux à la solution pour perfusion » afin de limiter les manipulations complémentaires par les autres professionnels de santé.

Dans notre étude, les centres utilisant des circuits fermés pour plus de 90% de préparations avaient des concentrations de cyclophosphamide identiques aux autres centres. Fleury-Souverain et al. (2015), ont trouvé un effet positif aux analyses univariées, mais aucun effet n'était trouvé dans un modèle multivarié incluant le nombre de préparations, les agents nettoyants et le type de hotte utilisé (56). La revue Cochrane de 2018 (78) ne soutenait ni ne prônait le recours aux circuits fermés, insistant sur le respect des bonnes pratiques de préparation et sur la sécurité de manipulation des médicaments dangereux. Par ailleurs, aucune preuve de différences d'exposition ou d'avantages financiers n'a été apportée à ce jour.

#### **2.4.4 Tendances**

Au cours des années, la proportion d'échantillons ayant une concentration de cyclophosphamide détectable était restée relativement constante (~ 40%-60%). Cela laissait suggérer que les traces d'antinéoplasiques étaient difficiles à faire disparaître. Lorsque l'on s'intéresse aux concentrations des contaminants trouvés, on s'aperçoit que le 75<sup>ème</sup> percentile de cyclophosphamide était graduellement réduit (~ de 0,03 à 0,0040 ng/cm<sup>2</sup> entre 2010 et 2017). Cela nous a amené à utiliser le 90<sup>ème</sup> percentile en plus du 75<sup>ème</sup> percentile afin de fixer des cibles aux centres participants. Kiffmeyer et al. (2013) ont fixé le 90<sup>ème</sup> percentile comme valeur cible en partant du même constat, la plupart des valeurs de 75<sup>ème</sup> percentile tombant sous la limite de détection (48). Sottani et al. (2017) ont également suivis cette démarche, fixant une plus haute valeur conseillée (highest guidance value, ou HGV) par antinéoplasique, valeur basée sur le 90<sup>ème</sup> percentile (59).

Les variations dans les limites de détection au fur et à mesure des années expliquent partiellement la contamination plus importante observée en 2014 (cf Figure 1) (75).

#### **2.4.5 Considérations méthodologiques**

Cette étude multicentrique Canadienne était effectuée pour la 7<sup>ème</sup> fois par l'équipe de recherche à partir d'un protocole structuré. Cette approche globale autorisait une bonne estimation de la contamination usuelle. Avec 83 centres participants à travers le Canada et 10 antinéoplasiques analysés, c'était leur plus grande étude à date.

Seulement deux autres études ont analysé simultanément 10 antinéoplasiques (56,57). Cela a permis de s'approcher d'un portrait exhaustif de l'étendue de la contamination aux antinéoplasiques. De plus, nous avons pensé que mesurer 10 antinéoplasiques plutôt que 3 aiderait entre autres à augmenter la participation, bien que cela n'ait pas été formellement évalué.

Notre méthode de prélèvement (à la fin d'une journée de travail) dressait un portrait réaliste des risques pour les professionnels. Ce schéma de prélèvement est également suivi par d'autres auteurs (55,79), et correspond à l'objectif fixé, à savoir la surveillance de la contamination environnementale.

A la fin du programme de prélèvement, nous avons calculé le 75<sup>ème</sup> et 90<sup>ème</sup> percentile de concentration d'antinéoplasique de tous les centres Canadiens ; les centres participants se voyaient attribuer un accès web à leurs résultats ainsi qu'aux résultats globaux Canadiens.

Nous avons alors suggéré aux centres d'implémenter des mesures correctives sur les sites de prélèvement ayant des valeurs supérieures à ces valeurs seuils. Nous avons opté pour une cible spécifique à chaque antinéoplasique compte tenu des larges différences de concentration des différents antinéoplasiques. Nous avons également opté pour une mise à disposition des valeurs seuils au plus tôt, valeurs adaptées au fur et à mesure des résultats des différents centres. Les limites de détection utilisées étaient comparables à celles des autres études.

#### **2.4.6 Limites**

Cette étude observationnelle est basée sur la participation volontaire des centres, non obligatoire bien que fortement encouragée par une norme au Québec (6). Néanmoins, des biais de participation existent au niveau du Canada. On peut inclure dans ces biais les centres répondant à un cadre normatif plus strict, les centres universitaires, les centres ayant été confrontés à des problèmes de contamination, qui publient, ou encore qui ont entendu parler de l'étude.

Les prélèvements étant réalisés par des personnes différentes dans une grande partie des centres, nous leur avons fournis une méthode standardisée ainsi qu'une vidéo afin de minimiser les variations inter-personnes effectuant les prélèvements. Jeronimo et al. (2015) ont montré que le taux de récupération était amélioré lorsque le prélèvement était effectué par du personnel entraîné (80).

Les prélèvements sont de plus réalisés à un temps  $t$ , résultat photographique de manipulations d'antineoplasiques en un jour donné. Ils peuvent ainsi être non représentatifs de l'activité quotidienne (événement particulier le jour du prélèvement : projection, manipulation d'une personne d'expérience ou non (infirmier, préparateur), mauvais point de prélèvement).

Les résultats pouvaient également être influencés par la définition de la positivité des résultats. En effet, un résultat positif était défini comme une valeur de contamination supérieure à la LOD. Ainsi, les écarts entre les LOD pouvaient créer un écart dans le pourcentage de prélèvements positifs, correspondant à des traces d'antineoplasiques non détectées dues à une LOD plus haute.

Le taux de récupération, et donc les valeurs de contamination des antinéoplasiques, pouvaient être influencées par le type et la condition des surfaces prélevées. En effet, la porosité et les aspérités des surfaces peuvent amener à une sous-estimation de la contamination des

prélèvements (57). A l'avenir, le pourcentage de résultats positifs pourrait de ce fait prendre en considération cette potentielle variation due aux surfaces.

Cette étude fait partie d'un programme de surveillance n'ayant pas pour but d'évaluer de façon contrôlée les effets des pratiques de travail. En outre, nous pensons qu'elle donne une bonne description en temps réel de 83 centres Canadiens en 2017.

## ***2.5 Conclusion***

Malgré la conscience grandissante et l'implémentation de nouvelles lignes directrices pour la manipulation sécuritaire des antinéoplasiques, les surfaces des centres de soins restent contaminées par des traces de nombreux antinéoplasiques. L'utilisation d'équipement de protection individuel reste indiscutable.

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de pratiques spécifiques associées à une réduction de la contamination, mais nous avons pu remarquer que les centres réalisant davantage de préparations de médicaments antinéoplasiques étaient susceptibles d'avoir des contaminations plus importantes de leurs différentes surfaces. Les traces de médicaments antinéoplasiques sont compliquées à éliminer, et cette persistance pourrait expliquer la difficulté à n'obtenir aucune contamination (72). Les quantités élevées d'antineoplasiques manipulées, ainsi que la contamination des flacons eux-mêmes, contribuent à cette contamination. La contamination des surfaces peut varier d'un jour à l'autre, dépendant des tâches réalisées et d'évènements particuliers tels que les projections.

Ainsi, un retour d'information en temps quasi-réel serait utile pour les professionnels afin d'identifier les sites problématiques et de proposer et mettre en place des solutions plus directement (64). Le développement d'une plateforme web d'accès aux résultats est un premier pas en ce sens. Effectuer un suivi annuel reste un bon indicateur de suivi des tendances dans le temps, et permet aux centres de se comparer entre eux.

## **3 Troisième partie : développement d'une plateforme web**

### **3.1 Contexte**

Les études de surveillance environnementale de URPP ont débuté en 2010 avec 25 hôpitaux participants, de grands centres Québécois pour la plupart (81). Elles ont été réitérées chaque année, permettant d'affiner le processus, aussi bien au niveau de la communication avec les centres en amont, pendant et en aval de l'étude, qu'au niveau de l'organisation logistique, matériel et humain.

Le rapport de surveillance environnementale de chaque centre était jusqu'en 2017 réalisé en version papier, regroupant leurs résultats et historiques, donnant les valeurs des 75<sup>ème</sup> percentiles, minimum et maximum de contamination de chaque site pour chaque antinéoplasique de l'année en cours. Les résultats étaient ainsi extraits de la base de données à la main, et transférés sur un fichier Excel préconçu pour chaque centre. Un calcul programmé permettait la mise en valeur des résultats supérieurs à la LOD, ciblant ainsi les sites sur lesquels agir. Les résultats étaient communiqués via e-mail.

L'étude de surveillance s'est élargie au Canada, et incluait un nombre grandissant de centres au fil des ans. En 2017, la participation de 83 centres et l'augmentation des dosages à dix antinéoplasiques, au lieu de trois les années précédentes, a augmenté le nombre de données à manipuler ainsi que le risque d'erreur lors des retranscriptions. L'idée de développement d'une plateforme web était ainsi partie d'un besoin, en plus de devenir un atout en sécurisant et facilitant la communication des résultats.

Nous avons voulu évaluer la satisfaction des établissements de santé à la mise en place d'une plate-forme web contenant le rapport surveillance environnementale. Il s'agit d'une étude descriptive transversale.

### **3.2 Matériel et méthode**

#### **3.2.1 Matériel**

Une plate-forme web sur un serveur Linux (PHP) a été développée avec une base de données MySQL sur un domaine sécurisé par une connexion Secure Socket Layer, soit SSL (HTTPS). Ce système permet un échange d'informations entre deux ordinateurs de façon certaine : la confidentialité, l'intégrité et l'authentification sont alors assurés. La plate-forme inclut les

données actuelles et historiques de tous les établissements et permet l'affichage et l'impression en temps réel des données d'un établissement comparées aux données agrégées de tous les établissements. Des statistiques descriptives ont été effectuées.

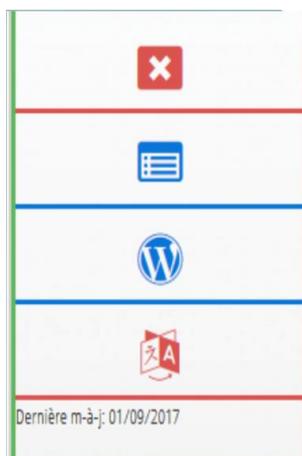
La plate-forme se présente comme suit :

\*Page de connexion :



- Page sécurisée par un certificat SSL
- Lien individuel pour chaque établissement
- Mot de passe personnel : suite aléatoire de lettres/chiffres comportant plus de 10 caractères

\*Menu comportant plusieurs options :



- *Déconnexion* (croix sur fond rouge) : déconnexion de la page sécurisée
- *Résultats* (feuille de données) : accès aux résultats
- *Notre Wordpress* (symbole Wordpress) : bascule sur une page Wordpress donnant les protocoles et méthodes des études multicentriques menées par l'URPP et des détails pour l'inscription de nouveaux établissements
- *English version* (basculer sur une nouvelle page) : résultats en version anglaise

Date de dernière mise à jour : date de dernière modification de la base de données (les modifications sont effectuées lors d'ajouts d'établissements à la base de données)

**\*Profil synthèse des prélèvements positifs à au moins un médicament dangereux :**

Profil synthèse des prélèvements positifs à au moins un médicament dangereux  
Sites à prioriser afin de cibler vos actions correctives

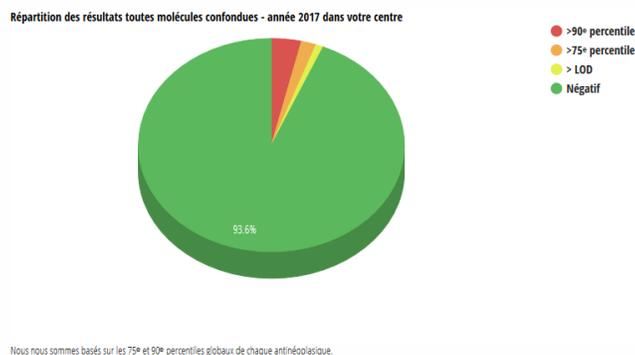
Site	2014	2015	2016	2017
1 Comptoir réception (Pharmacie)	!!!	!!!	!!!	!!!
2 Tablette d'entreposage (Pharmacie)	!		!!!	
3 Grille frontale hotte (Pharmacie)	!!!	!!	!	!!!
4 Plancher devant hotte (Pharmacie)	!!	!!!	!!!	!!!
5 Passe plat (Pharmacie)		!!!		
6 Bacs de transport (Pharmacie)				
7 Tablette/bac de rangement (Clinique externe)				
8 Comptoir d'amorçage (Clinique externe)	!!!		!!!	!!!
9 Bras de fauteuil (Clinique externe)		!!!	!!!	!!!
10 Comptoir patient (Clinique externe)	!!!	!!!	!!!	
11 Table clinique externe (Clinique externe)		!!!	!!!	!!!
12 Extérieur d'un contenant (Clinique externe)	!!!		!!	
Nombre de résultats positifs à au moins un médicament dangereux (>LOD)	13	8	15	6
Nombre de résultats positifs entre le 75 <sup>e</sup> et le 90 <sup>e</sup> percentile	4	1	3	2
Nombre de résultats positifs supérieurs au 90 <sup>e</sup> percentile	5	6	7	4

Inclut le cyclophosphamide, l'ifosfamide et le méthotrexate jusqu'en 2016. Ont été ajoutés à partir de 2017 la gfarabine, le 5-Fluorouracile, la gemtéabine, l'irinotecan, la vinorelbine, le paclitael et le docetaxel. Les photos des sites de prélèvement sont données à titre d'exemple.

Ce tableau donne un accès visuel aux données historiques et aux données de l'année en cours grâce à une identification rapide des sites à prioriser, permettant de cibler les actions correctrices. Un code couleur situe les concentrations par rapport aux autres établissements participants :

- *rouge* : sites qui contiennent des valeurs supérieures au 90<sup>ème</sup> percentile
- *orange* : sites qui contiennent des valeurs situées entre le 75<sup>ème</sup> et le 90<sup>ème</sup> percentile
- *blanc* : sites qui contiennent des valeurs inférieures au 75<sup>ème</sup> percentile.

**\*Répartition des résultats toutes molécules confondues :**



Une figure donne un bref aperçu de la proportion des prélèvements positifs à au moins un médicament dangereux. Le code couleur est le même que ci-dessus, avec l'ajout de :

- vert : sites négatifs, c'est-à-dire sans trace mesurable de contamination (valeur <LOD)

**\*Valeurs des limites de détection et de quantification pour les différents médicaments dangereux (ng/cm<sup>2</sup>) :**

Valeurs des limites de détection pour les différents médicaments dangereux (ng/cm<sup>2</sup>)

	"Molécule"	2012	2013	2014	2015	2016	2017
1	5-FLUOROURACILE	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0,04
2	CYCLOPHOSPHAMIDE	0,0018	0,0018	0,0003	0,0004	0,0004	0,001
3	CYTARABINE	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0,04
4	DOCETAXEL	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0,09
5	GEMCITABINE	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0,004
6	IFOSFAMIDE	0,0022	0,0022	0,0009	0,001	0,001	0,006
7	IRINOTECAN	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0,003
8	METHOTREXATE	0,008	0,0075	0,0009	0,001	0,001	0,002
9	PACLITAXEL	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0,04
10	VINORELBINE	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0,004

Les valeurs de LOD et LOQ varient au fil des années avec l'évolution de la méthode. Elles permettent de situer mais également d'interpréter les valeurs de contamination de surface.

**\*Profil détaillé des concentrations par médicament dangereux :**

Site	CYCLOPHOSPHAMIDE	CHU Sainte-Justine				Tous les participants			
						2017 (n=83)			
		2014	2015	2016	2017	75 <sup>e</sup> percentile	90 <sup>e</sup> percentile	Max	% positifs
1	Comptoir réception (Pharmacie)	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0,00165	0,032	12,4
2	Tablette d'entreposage (Pharmacie)	0,0019	<LOD	<LOD	<LOD	0,005	0,012	23	41,5
3	Grille frontale hotte (Pharmacie)	0,0049	<LOD	0,0044	<LOD	0,026	0,39	2	59
4	Plancher devant hotte (Pharmacie)	0,0231	0,0082	0,0075	0,064	0,0195	0,089	1,6	57,8
5	Passe plat (Pharmacie)	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0,011	0,11	19,3
6	Bacs de transport (Pharmacie)	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0,004	38	20,5
7	Tablette/bac de rangement (Clinique externe)	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0,00165	0,1	13,8
8	Comptoir d'amorçage (Clinique externe)	0,0053	<LOD	0,0059	0,3	0,0017	0,005	0,66	39
9	Bras de fauteuil (Clinique externe)	<LOD	<LOD	0,002	<LOD	0,065	0,12	0,65	79,3
10	Comptoir patient (Clinique externe)	<LOD	0,15	0,0017	<LOD	0,0017	0,008	2,1	28,8
11	Table clinique externe (Clinique externe)	<LOD	<LOD	0,0066	<LOD	0,0017	0,008	0,028	25,7
12	Extérieur d'un contenant (Clinique externe)	0,0031	<LOD	0,24	<LOD	0,005	0,019	39	31,7

Un tableau par médicament dangereux est réalisé, détaillant les concentrations par site de prélèvement ainsi que les données historiques:

- De 2010 à 2016 : détection de 3 médicaments dangereux : cyclophosphamide, ifosfamide et méthotrexate.
- À partir de 2017 : détection de 10 médicaments dangereux : 5-fluorouracile, cyclophosphamide, cytarabine, docétaxel, gemcitabine, ifosfamide, irinotécan, méthotrexate, paclitaxel et vinorelbine.
- Code de couleur identique aux présentations précédentes des résultats

- Comparaison à l'ensemble des établissements participants (75<sup>ème</sup> et 90<sup>ème</sup> percentile, valeur maximale et proportion de prélèvements positifs)
- Présentation en ordre alphabétique croissant de nom générique des médicaments dangereux.

### 3.2.2 Méthode

Suite à la communication des résultats (envoi aux établissements de leur lien personnel et de leur mot de passe), un sondage leur a été envoyé afin d'évaluer la satisfaction, l'intérêt porté et l'ergonomie de la plateforme, dans un but d'amélioration continue de la diffusion. Ainsi, la personne contact de chaque établissement a été invitée à répondre à un questionnaire en ligne (14 questions) via SurveyMonkey® (cf Annexe 2) :

Questions démographiques :

- 1) Province
- 2) Taille de l'établissement
- 3) Nombre d'études de surveillance environnementale auxquelles l'établissement a participé

Questions sur la plateforme web :

- 4) Préférence d'un accès en ligne des données plutôt que d'une réception ponctuelle d'un rapport en format PDF
- 5) Satisfaction de la présentation visuelle des données de la plateforme web
- 6) Suggestions sur la présentation de la plateforme web
- 7) Satisfaction du format d'impression des données dans la plateforme web
- 8) Suggestions sur le format d'impression des données sur la plateforme web
- 9) Difficultés rencontrées en utilisant la plateforme web
- 10) Précision des difficultés rencontrées
- 11) Est-ce que la consultation des résultats par le biais de cette plateforme web de surveillance contribuera à sensibiliser le personnel à la contamination environnementale aux médicaments dangereux?
- 12) Est-ce que la consultation des résultats par le biais de cette plateforme web de surveillance aide à l'identification des sites contaminés et à cibler des actions correctives?

13) Une présentation des résultats de ces données est-elle prévue aux membres des départements suivants : pharmacie/ soins infirmiers/ hygiène-salubrité/ santé et sécurité au travail/ médecins/ autres ?

14) Suggestions

### 3.3 Évaluation

#### 3.3.1 Réponses au questionnaire

La plate-forme a été lancée le 1<sup>er</sup> octobre 2017 auprès des 83 établissements ayant participé à l'étude 2017. Soixante répondants (taux de participation de 72%) ont complété le sondage. Quarante-six (76,6%) ont participé à plus de deux études jusqu'à 2017. Quarante-neuf provenaient du Québec, sept de l'Ontario, quatre du Nouveau-Brunswick. Les résultats de satisfaction des établissements sont présentés dans le Tableau VI suivant.

**Tableau VI : Satisfaction des répondants à la plateforme web**

Énoncés	Très en accord	Partielle-ment en accord	Partielle-ment en désaccord	Totalement en désaccord
Je préfère un accès en ligne à mes données plutôt que la réception ponctuelle d'un rapport en format papier (n=59)	39 (66%)	17 (29%)	3 (5%)	0 (0%)
Je suis satisfait de la présentation visuelle des données dans la plateforme web (n=60)	47 (80%)	13 (22%)	0 (0%)	0 (0%)
Je suis satisfait du format d'impression de mes données dans la plateforme web (n=55)	36 (61%)	16 (27%)	0 (0%)	0 (0%)
J'ai rencontré des difficultés avec l'utilisation de la plate-forme web (n=57)	3 (5%)	14 (24%)	7 (12%)	33 (56%)

---

Je considère que la consultation de mes résultats par le biais de cette plateforme web de surveillance contribuera à sensibiliser le personnel à la contamination environnementale aux médicaments dangereux (n=55)

	30 (51%)	24 (41%)	1 (2%)	0 (0%)
--	----------	----------	--------	--------

---

Je considère que la consultation de mes résultats par le biais de cette plateforme web de surveillance aide à l'identification des sites contaminés et à cibler des actions correctives (n=60)

	44 (75%)	16 (27%)	0 (0%)	0 (0%)
--	----------	----------	--------	--------

---

Presque tous les répondants se sont dit satisfaits de la plateforme.

Dix-sept établissements (28%) ont rencontré des difficultés d'accès au départ compte tenu de la nécessité de recopier un hyperlien et de blocages liés à certains pare-feu (p.ex. non-disponibilité de Chrome dans certains établissements de santé, perte de mots de passe). Ces problèmes, liés à des enjeux de sécurités, ont été résolus.

### 3.3.2 Discussion

À notre connaissance, il s'agit de la première plateforme web donnant accès aux participants à leurs données de surveillance environnementale.

Nous avons obtenu un bon taux de participation au questionnaire en ligne.

Les établissements ont positivement accueilli cette initiative et ont particulièrement apprécié la présentation visuelle des résultats (80%), plus claire et intuitive grâce au code couleur et à la disposition des résultats dans plusieurs tableaux de données.

Les tableaux du profil détaillé des concentrations par médicament dangereux permettent une comparaison directe par site de prélèvement et par médicament dangereux des données de chacun des hôpitaux avec les données de l'ensemble des hôpitaux participants. Ainsi, cela peut permettre aux centres de se situer aux vues de leur contamination de surface vis-à-vis des autres centres, pouvant servir de repère en absence de limite identifiée, et en suivant la règle du « As Low As Reasonably Achievable » (32).

L'accès facilité et l'affichage, plus visuel, contribuent selon nos résultats à sensibiliser le personnel à la contamination environnementale aux médicaments dangereux (50% très en accord, 41% partiellement en accord) (cf Tableau VI). En effet, les moyens de diffusion actuels sont de plus en plus tournés vers un accès instantané des informations sur internet. La plateforme s'inscrit dans un processus de mise à disposition numérique, sous forme d'informations ciblées et organisées, dans un but de transfert et d'utilisation. Le partage des informations est facilité.

Nous avons axé le développement de cette plateforme sur la sécurité, qui nous paraissait primordiale au vu de la sensibilité des données divulguées. Un lien et un mot de passe individuels ont ainsi été créés pour chaque centre, avec possibilité de réinitialisation, afin de respecter les contraintes de confidentialité des résultats individuels.

Bien que confidentiels, les résultats de surveillance environnementale avaient pour objectif d'être communiqués en interne, afin de prioriser des sites et de monter des plans d'action. Ainsi, au regard des réponses au questionnaire, une diffusion pluridisciplinaire des résultats de contamination de surface est plébiscitée (100% diffusent les résultats à l'équipe pharmaceutique, 89% à l'équipe de soins infirmiers). Multiplier les moyens de sensibilisation (communications orales, écrites, plate-forme web, réunions internes) permet une meilleure transmission de l'information. Il est reconnu, de façon générale, que les interventions multiples auraient tendance à être plus efficaces que les interventions simples. Prior et al. (2008) ont rapporté que les interventions les plus efficaces étaient multiples et incluaient notamment des sessions éducatives et des rappels (82).

Dans le domaine de la santé, les interventions professionnelles sont généralement les plus utilisées (83). Six types d'interventions professionnelles peuvent être retenues :

1) Solliciter l'appui de leaders d'opinion. Il peut s'agir d'un collègue senior, reconnu par ses pairs pour son expertise dans le domaine ciblé, qui bénéficie d'une écoute privilégiée lorsqu'il s'exprime. Ce mode est reconnu comme étant relativement efficace (84). Dans le contexte de notre étude, l'assistant de recherche, ou autre membre de l'équipe de recherche de l'URPP, ou pharmacien d'influence, aurait pu présenter les résultats dans les centres. Néanmoins, la disparité géographique des centres concernés ainsi que leur nombre rendaient compliqué la réalisation de ce type d'intervention. Ce type d'intervention était confié aux soins de l'équipe pharmaceutique locale en charge de l'unité de chimiothérapie.

2) Développer du matériel éducationnel. Il peut s'agir de documents imprimés (fiche aide-mémoire, affiche) ou électroniques (courriel, vidéo), communication unidirectionnelle aisée à mettre en place. Ce mode est généralement moins efficace mais inévitable pour laisser des traces structurées. Le matériel éducationnel peut être ciblé et comporter des messages différents selon les publics, les contextes, les changements de comportements attendus. En plus de la diffusion des résultats via notre site web, des rappels concernant les bonnes pratiques de manipulation des antinéoplasiques pouvaient être suggérés, sous forme d'aides mémoires et de rappels visuels postés à des endroits stratégiques, et être utilisés comme moyens de sensibilisation.

3) Recourir à des séances de formation en présentiel ou à distance, de façon synchrone ou asynchrone (cours, séminaire de formation). L'intervention est présentée de façon animée, avec ou sans interaction avec l'auditoire, et suscite davantage l'intérêt. De plus, un créneau de temps consacré à la formation amène une plus grande disposition à recevoir l'information. La diffusion des résultats et conduites à tenir par ce biais était plébiscitée.

4) Recourir à la visite académique de façon préférentielle en face à face. L'intervention est interactive et adaptée à l'interlocuteur et au contexte. Elle repose généralement sur des outils présentés lors de la rencontre et comporte un volet pratique, appliqué. Ce mode est plus efficace que les trois précédents. Devant la multiplicité des intervenants dans la manipulation des antinéoplasiques, une interaction adaptée à chaque corps de métier impliqué apparaît nécessaire.

5) Utiliser un mode de relance ou de rappel (mail, courrier). La relance a pour effet de rappeler l'intervention, de résumer les points clés, de susciter la responsabilité de l'interlocuteur et d'appliquer les connaissances. L'efficacité de ce mode est très variable sachant qu'une lassitude se développe rapidement à ce type d'intervention. Des relances annuelles pour un suivi des contaminations de surface sont effectuées, resensibilisant ainsi les professionnels de santé à leur environnement à intervalles réguliers.

6) Recourir aux activités d'audit avec rétroaction. L'audit est réalisé au travers d'une évaluation et permet d'obtenir un portrait de la situation, qui est ensuite comparé à des critères fixés par l'organisation ou l'équipe. La rétroaction consiste à communiquer les résultats de l'audit au public cible et peut inclure des recommandations pour des actions à mettre en place. Notre questionnaire SurveyMonkey®, diffusé dans la continuité de l'étude de surveillance environnementale, permet de satisfaire ce type d'intervention.

Afin de faciliter cette diffusion de l'information, la plateforme web permet également d'imprimer les comptes rendus de l'année en cours, ainsi que des années précédentes, sous forme abrégée ou complète. Des informations relatives à l'étude en elle-même, modalités de prélèvement, d'analyse des résultats, liens vers les guidelines de bonnes pratiques de manipulation et de préparation des antinéoplasiques, sont également disponibles via un Wordpress, épaulant les professionnels de santé dans la recherche d'éléments de réponse. Une assistante de recherche de l'URPP était également disponible pour répondre aux diverses questions des hôpitaux, au sujet aussi bien de la surveillance environnementale que de l'analyse et l'interprétation des résultats.

### **3.3.3 Limites**

La création de la plateforme étant très récente, nous avons peu de recul sur l'utilisation de celle-ci. Des soucis de connexions ont ainsi eu lieu dans dix-sept établissements, problèmes résolus par la suite.

De plus, l'inscription est encore réalisée de façon manuelle, par contact individuel de chaque responsable d'unité de préparation d'antineoplasiques par e-mail, dans le but de leur proposer la participation à l'étude. Une inscription directe via la plateforme web pourrait faciliter la mise en œuvre de l'étude. Dans cette même idée, un rappel e-mail, annonçant l'ouverture des inscriptions, et lancé de manière automatique à tous les participants des années précédentes, jouerait le rôle de relance annuelle (cf intervention **5**). Les erreurs dues à la copie des adresses e-mail (faute de frappe, oubli d'une adresse) seraient minimisées, et la gestion des inscriptions (actuellement réalisée à la main sur un tableur Excel) facilitée.

## **3.4 Conclusion**

Cette étude décrit le déploiement réussi d'une plateforme web d'accès aux rapports de surveillance environnementale. Cet accès facilité pourrait encourager le partage des données avec les équipes de chaque établissement.

L'adaptation continue vis-à-vis des moyens de communication et de diffusion moderne des informations est une évolution logique de l'étude. Les établissements ont positivement accueilli cette initiative et ont particulièrement apprécié la présentation visuelle des résultats, plus claire et intuitive. Ce nouvel outil s'inscrit dans un éventail interventionnel permettant la transmission de l'information et la sensibilisation des professionnels potentiellement exposés, dans le but continu de diminuer voire éliminer le risque d'exposition aux antinéoplasiques.

En effet, la visualisation des résultats, des risques d'exposition et de l'évolution de la contamination dans le temps permet de rester en alerte et de sensibiliser le personnel. L'accès facilité via la plateforme peut contribuer à l'amélioration des pratiques et à une augmentation de l'intérêt pour la surveillance environnementale.

Nous pensons que cette initiative originale et unique pourra contribuer à faciliter la participation aux éditions futures de notre étude multicentrique ainsi que contribuer à la diffusion efficace des résultats aux différentes parties prenantes de chaque établissement.



## Conclusion

La contamination de l'environnement au travail est documenté par de nombreux auteurs, et ce depuis les années 1990 ; une grande partie de ceux qui manipulaient ces médicaments dans le passé ont probablement été exposés à une contamination importante du fait de l'inexistence des protections et des pratiques de manipulation négligentes, le danger n'ayant été reconnu qu'en 1979 (85). La prise de conscience des risques encourus a permis une évolution des mesures et lignes directrices de manipulation dans l'environnement de la santé. L'objectif de ce mémoire a été d'évaluer la contamination environnementale par des agents antinéoplasiques dans les pharmacies à usage intérieur d'oncologie et dans les cliniques externes/ aire de soins aux patients, ainsi que d'évaluer la communication des résultats via une plate-forme web créée à cette occasion.

Dans un premier temps, la révision de la définition des médicaments dangereux et du cadre législatif québécois et français entourant leur manipulation a permis de situer la problématique de l'exposition des professionnels de santé. L'étude entreprise dans ce mémoire de surveillance environnementale des contaminations entre dans une logique d'amélioration continue des pratiques, et est au cœur des préoccupations institutionnelles, québécoises et françaises. Les risques sur la santé des professionnels ainsi que les valeurs limites d'exposition restent sujets à discussion, ainsi la prévention et la sensibilisation sont de rigueur.

Dans la continuité des études de surveillance environnementale menées par l'URPP depuis 2008, cette étude de 2017 propose le dosage cette fois-ci non de trois mais de dix antinéoplasiques, reprenant les mêmes sites de prélèvements afin d'assurer la logique de suivi des contaminations. Ainsi, la quantification de sept agents antinéoplasiques (cyclophosphamide, ifosfamide, méthotrexate, cytarabine, gemcitabine, 5-fluorouracile, irinotécan) et la détection de trois antinéoplasiques additionnels (docétaxel, paclitaxel et vinorelbine) étaient réalisés par UPLC-MS/MS. Le prélèvement était réalisé à l'aide de lingettes sur des surfaces de 600 cm<sup>2</sup>, par une technique standardisée. Un total de 953 surfaces a été prélevé, 495 en pharmacie et 458 en clinique externe et aire de soin patient, incluant ainsi 83 hôpitaux. Le cyclophosphamide était le médicament antinéoplasique le plus retrouvé sur les surfaces (36% d'échantillons positifs, 75<sup>ème</sup> percentile à 0,0040 ng/cm<sup>2</sup>). Les trois sites les plus contaminés étaient le bras du fauteuil patient (81,7% d'échantillons positifs à au moins un antinéoplasique), la grille frontale de la hotte (78,3%) et le sol devant la hotte (61,4%). Aucune

pratique spécifique n'a été associée à une réduction de la contamination, mais nous avons pu remarquer que les centres réalisant davantage de préparations de médicaments antinéoplasiques étaient susceptibles d'avoir des contaminations plus importantes de leurs différentes surfaces.

La sensibilisation des professionnels passe par un travail de communication et de formation continue. La transmission des résultats via une plateforme web a été positivement accueillie par les établissements. Ils ont particulièrement apprécié la présentation visuelle des résultats, plus claire et intuitive. Ce nouvel outil s'inscrit dans un éventail interventionnel permettant la transmission de l'information aux professionnels potentiellement exposés, dans le but continu de diminuer voire éliminer le risque d'exposition aux antinéoplasiques.

La réitération de cette étude de surveillance environnementale de façon annuelle a ainsi contribué à l'amélioration des pratiques dans les différents hôpitaux Canadiens. En France, il n'existe pas à ce jour de mesure réglementaire de surveillance des surfaces potentiellement contaminées par les antinéoplasiques. Afin de permettre aux établissements de santé d'évaluer et d'optimiser la manipulation de ces médicaments, des laboratoires ont développé des techniques analytiques accessibles sur demande pour mesurer la contamination environnementale engendrée par ces médicaments.

L'URPP a par ailleurs évalué parallèlement la faisabilité d'un protocole de surveillance urinaire de l'exposition des professionnels de santé aux antinéoplasiques. La détection de la contamination par les liquides biologiques participerait à l'adhésion des professionnels aux bonnes pratiques de manipulation des médicaments dangereux.

Ainsi, la surveillance individuelle biologique associée à cette surveillance collective environnementale, via la détection des contaminations de surface, contribuerait à cet effort de sensibilisation des professionnels de santé à l'exposition professionnelle. Bien que des études complémentaires sur les risques associés à cette exposition restent nécessaires, nous avons pu constater la conscience et l'implication grandissante des établissements de santé face aux risques liés à la manipulation des antinéoplasiques. La mise en place de cette étude de surveillance de surface à large échelle est un succès, et pourrait servir de modèle pour une implémentation en France notamment.

## Bibliographie

1. Publication Statistiques canadiennes sur le cancer - Société canadienn [Internet]. [www.cancer.ca](http://www.cancer.ca). [cité 2 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/canadian-cancer-statistics-publication/?region=on>
2. Schierl R, Masini C, Groeneveld S, Fischer E, Böhlandt A, Rosini V, et al. Environmental contamination by cyclophosphamide preparation: Comparison of conventional manual production in biological safety cabinet and robot-assisted production by APOTECAchemo. *J Oncol Pharm Pract*. 2016;22(1):37-45.
3. 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;21(2):118-27.
4. Roland C, Caron N, Bussièrès JF. Multicenter study of environmental contamination with cyclophosphamide, ifosfamide, and methotrexate in 66 Canadian hospitals: A 2016 follow-up study. *J Occup Environ Hyg*. 2017;14(8):661-9.
5. Poupeau C, Tanguay C, Caron NJ, Bussièrès J-F. Multicenter study of environmental contamination with cyclophosphamide, ifosfamide, and methotrexate in 48 Canadian hospitals. *J Oncol Pharm Pract* [Internet]. 2016 [cité 11 avr 2017]; Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1177/1078155216676632>
6. Association paritaire pour la Santé et la Sécurité du Travail du Secteur Affaires Sociales : Prevention Guide - Safe Handling of Hazardous Drugs [Internet]. [cité 20 oct 2017]. Disponible sur: [http://asstsas.qc.ca/sites/default/files/publications/documents/Guides\\_Broch\\_Depl/GP65A\\_hazardous\\_drugs.pdf](http://asstsas.qc.ca/sites/default/files/publications/documents/Guides_Broch_Depl/GP65A_hazardous_drugs.pdf)
7. Poupeau C, Tanguay C, Plante C, Gagné S, Caron N, Bussièrès J-F. Pilot study of biological monitoring of four antineoplastic drugs among Canadian healthcare workers. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. juill 2017;23(5):323-32.
8. 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.
9. Bonnes pratiques de préparation - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2007 [cité 10 nov 2018]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-preparation/\(offset\)/4](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-preparation/(offset)/4)
10. United States Pharmacopeia. USP General Chapter <800> Hazardous Drugs—Handling in Healthcare Settings | USP [Internet]. [cité 20 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.usp.org/compounding/general-chapter-hazardous-drugs-handling-healthcare>

11. NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2016 - 2016-161.pdf [Internet]. [cité 20 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2016-161/pdfs/2016-161.pdf>
12. Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales - Guide de prévention - Manipulation sécuritaire des médicaments dangereux [GP65] [Internet]. 2008 [cité 2 nov 2018]. Disponible sur: <http://asstsas.qc.ca/publication/guide-de-prevention-manipulation-securitaire-des-medicaments-dangereux-gp65>
13. Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–123 – IARC [Internet]. [cité 2 nov 2018]. Disponible sur: <https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/>
14. NIOSH ALERT - Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings - 2004-165.pdf [Internet]. [cité 20 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>
15. 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;37(7):433-9.
16. 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(2):169-209.
17. Kiffmeyer T, Kube C, Opiolka S, Gerhard Schmidt K, J. M. Sessink P. Vapour pressures, evaporation behaviour and airborne concentrations of hazardous drugs: Implications for occupational safety. *Pharm J*. 2002;268.
18. Décret n° 2001-97 du 1er février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction et modifiant le code du travail (deuxième partie : Décrets en Conseil d'État).
19. Constantinidis TC, Vagka E, Dallidou P, Basta P, Drakopoulos V, Kakolyris S, et al. Occupational health and safety of personnel handling chemotherapeutic agents in Greek hospitals. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2011;20(1):123-31.
20. Tigha Bouaziz N, Tourab D, Nezzal A. Étude de la morbidité cardiovasculaire chez les infirmiers exposés aux cytostatiques : approche par l'analyse multivariée - ScienceDirect. 2016. 2016;65(Issue 3):179-84.
21. Gunnarsdottir, Aspelund, Karlsson, Rafnsson. Occupational Risk Factors for Breast Cancer among Nurses. *Int J Occup Environ Health*. 1997;3(4):254-8.
22. Hansen J, Olsen JH. Cancer morbidity among Danish female pharmacy technicians. *Scand J Work Environ Health*. 1994;20(1):22-6.
23. Skov T, Maarup B, Olsen J, Rørth M, Winthereik H, Lyng E. Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *Br J Ind Med*. 1992;49(12):855-61.

24. 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;
25. Connor TH, Theiss JC, Anderson RW, Puckett WH, Matney TS. Re-evaluation of urine mutagenicity of pharmacy personnel exposed to antineoplastic agents. *Am J Hosp Pharm.* 1986;43(5):1236-9.
26. 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(12):1489-93.
27. Buschini A, Villarini M, Feretti D, Mussi F, Dominici L, Zerbini I, et al. Multicentre study for the evaluation of mutagenic/carcinogenic risk in nurses exposed to antineoplastic drugs: assessment of DNA damage. *Occup Environ Med.* 2013;70(11):789-94.
28. Boughattas AB, Bouraoui S, Debbabi F, El Ghazel H, Saad A, Mrizak N. [Genotoxic risk assessment of nurses handling antineoplastic drugs]. *Ann Biol Clin (Paris).* 2010;68(5):545-53.
29. 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 JAT.* 2013;33(3):196-201.
30. 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(2):69-78.
31. 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(8):632-8.
32. Turci R, Sottani C, Schierl R, Minoia C. Validation protocol and analytical quality in biological monitoring of occupational exposure to antineoplastic drugs. *Toxicol Lett.* 2006;162(2-3):256-62.
33. Mesure des expositions aux agents chimiques et biologiques. Réglementation - Risques - INRS [Internet]. [cité 10 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/risques/mesure-expositions-agents-chimiques-biologiques/reglementation.html>
34. Archived Standards and Guidelines | Canadian Society of Hospital Pharmacists [Internet]. [cité 22 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.cshp.ca/archived-standards-and-guidelines>
35. Standards of Practice | CAPHO [Internet]. [cité 22 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.capho.org/standards-practice>
36. Loi sur la santé et la sécurité du travail [Internet]. RLRQ c S-2.1. Disponible sur: <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/ShowDoc/cs/S-2.1>

37. Irosoft architecture de gestion de l'information législative-legal information management system. - Règlement sur la santé et la sécurité du travail [Internet]. [cité 22 nov 2018]. Disponible sur: <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/showdoc/cr/S-2.1,%20r.%2013>
38. Préparation de produits stériles dangereux en pharmacie - Ordre des pharmaciens du Québec - Norme 2014.02 [Internet]. [cité 22 nov 2018]. Disponible sur: [https://www.opq.org/doc/media/1847\\_38\\_fr-ca\\_0\\_norme201402\\_prod\\_striles\\_dang\\_oct2017.pdf](https://www.opq.org/doc/media/1847_38_fr-ca_0_norme201402_prod_striles_dang_oct2017.pdf)
39. circulaire DH/DPM 678 du 3 mars 1987 relative à la manipulation des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier.
40. Directive européenne 90/394/CEE du 28 juin 1990 concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes au travail [Internet]. [cité 22 nov 2018]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/1990/394/1997-07-28/fra/pdf>
41. Directive 1999/38/CE du Conseil du 29 avril 1999 modifiant pour la deuxième fois la directive 90/394/CEE concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes au travail, et l'étendant aux agents mutagènes [Internet]. [cité 22 nov 2018]. Disponible sur: [http://admi.net/eur/loi/leg\\_euro/fr\\_399L0038.html](http://admi.net/eur/loi/leg_euro/fr_399L0038.html)
42. Circulaire DGS DH AFS n°98-213 du 24 mars 1998 relative à l'organisation des soins en cancérologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés. Disponible sur: [http://rohlim.fr/sites/default/files/files/Reseau/circ\\_240398.pdf](http://rohlim.fr/sites/default/files/files/Reseau/circ_240398.pdf)
43. Code de la santé publique - Article L5121-5.
44. Smith JP, Sammons DL, Robertson SA, Pretty JR, DeBord DG, Connor TH, et al. Detection and measurement of surface contamination by multiple antineoplastic drugs using multiplex bead assay. *J Oncol Pharm Pract.* 2016;22(1):60-7.
45. 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;36(3):401-7.
46. Bos RP, Sessink PJ. Biomonitoring of occupational exposures to cytostatic anticancer drugs. *Rev Environ Health.* 1997;12(1):43-58.
47. ESOP | European Society of Oncology Pharmacy. MASHA Project - Research about environmental contamination by cytotoxics and management of safe handling procedures. In [cité 16 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.esop.li/masha.php>
48. 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;57(4):444-55.
49. Cyto Wipe Kit - Exposure Control [Internet]. Exposure Control Main Site. [cité 22 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.exposurecontrol.net/services/>

50. 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;402(8):2499-509.
51. 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;61(6):656-8.
52. Schierl R, Böhlandt A, Nowak D. Guidance values for surface monitoring of antineoplastic drugs in German pharmacies. *Ann Occup Hyg*. 2009;53(7):703-11.
53. Hedmer M, Wohlfart G. Hygienic guidance values for wipe sampling of antineoplastic drugs in Swedish hospitals. *J Environ Monit JEM*. 2012;14(7):1968-75.
54. Kopp B, Schierl R, Nowak D. Evaluation of working practices and surface contamination with antineoplastic drugs in outpatient oncology health care settings. *Int Arch Occup Environ Health*. 2013;86(1):47-55.
55. Odraska P, Dolezalova L, Kuta J, Oravec M, Piler P, Synek S, et al. Association of surface contamination by antineoplastic drugs with different working conditions in hospital pharmacies. *Arch Environ Occup Health*. 2014;69(3):148-58.
56. Fleury-Souverain S, Mattiuzzo M, Mehl F, Nussbaumer S, Bouchoud L, Falaschi L, et al. Evaluation of chemical contamination of surfaces during the preparation of chemotherapies in 24 hospital pharmacies. *Eur J Hosp Pharm*. 2015;22(6):333-41.
57. 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;61(8):1003-14.
58. Crul M, Simons-Sanders K. Carry-over of antineoplastic drug contamination in Dutch hospital pharmacies. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2017;
59. Sottani C, Grignani E, Oddone E, Dezza B, Negri S, Villani S, et al. Monitoring Surface Contamination by Antineoplastic Drugs in Italian Hospitals: Performance-Based Hygienic Guidance Values (HGVs) Project. *Ann Work Expo Health*. 2017;61(8):994-1002.
60. 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;770(Pt A):35-45.
61. 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 Mutat Res [Internet]*. 2017 [cité 18 sept 2018]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1383574217300686>
62. Zare Sakhvidi MJ, Hajaghadzadeh 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;22(1):52-67.
63. 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;56(9):901-10.
  64. Connor TH, Zock MD, Snow AH. Surface wipe sampling for antineoplastic (chemotherapy) and other hazardous drug residue in healthcare settings: Methodology and recommendations. *J Occup Environ Hyg*. 2016;13(9):658-67.
  65. Canadian Society of Hospital Pharmacists. Environmental monitoring in: *Compounding Guidelines for Pharmacies* [Internet]. 2014 [cité 18 sept 2018]. Disponible sur: <https://user-1sn0gsf.cld.bz/FlippingBook-Compounding-Guidelines-Excerpt>
  66. Larson RR, Khazaeli MB, Dillon HK. Monitoring method for surface contamination caused by selected antineoplastic agents. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 1 févr 2002;59(3):270-7.
  67. Taylor JK. Quality assurance of chemical measurements [Internet]. 2008 [cité 18 sept 2018]. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ac00237a001>
  68. Official Journal of the European Union: « Commission Directive 2009/90/EC of 31 July 2009 ». Article 5: calculation of mean values [Internet]. 201, 32009L0090 août 1, 2009. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2009/90/oj/eng>
  69. Hornung RW, Reed LD. Estimation of Average Concentration in the Presence of Nondetectable Values: Applied Occupational and Environmental Hygiene: Vol 5, No 1. *Appl Occup Environ Hyg* [Internet]. 1990 [cité 18 sept 2018]; Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1047322X.1990.10389587>
  70. Kim S, Thiessen PA, Bolton EE, Chen J, Fu G, Gindulyte A, et al. PubChem Substance and Compound databases. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(Database issue):D1202-13.
  71. Connor TH, Anderson RW, Sessink PJ, Spivey SM. Effectiveness of a closed-system device in containing surface contamination with cyclophosphamide and ifosfamide in an i.v. admixture area. *Am J Health-Syst Pharm AJHP*. 2002;59(1):68-72.
  72. Adé A, Chauchat L, Frève J-FO, Gagné S, Caron N, Bussièrès J-F. Comparison of Decontamination Efficacy of Cleaning Solutions on a Biological Safety Cabinet Workbench Contaminated by Cyclophosphamide. *Can J Hosp Pharm*. 2017;70(6):407-14.
  73. Queruau Lamerie T, Nussbaumer S, Décaudin B, Fleury-Souverain S, Goossens J-F, Bonnabry P, et al. Evaluation of Decontamination Efficacy of Cleaning Solutions on Stainless Steel and Glass Surfaces Contaminated by 10 Antineoplastic Agents. *Ann Occup Hyg*. 2013;57(4):456-69.
  74. 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.

75. Janes A, Tanguay C, Caron NJ, Bussi eres J-F. Environmental Contamination with Cyclophosphamide, Ifosfamide, and Methotrexate: A Study of 51 Canadian Centres. *Can J Hosp Pharm.* 2015;68(4):279-89.
76. Guillemette A, Langlois H, Voisine M, Merger D, Therrien R, Mercier G, et al. Impact and appreciation of two methods aiming at reducing hazardous drug environmental contamination: The centralization of the priming of IV tubing in the pharmacy and use of a closed-system transfer device. *J Oncol Pharm Pract.* 2014;20(6):426-32.
77. 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.
78. Gurusamy K, Best L, Tanguay C, Lennan E. Closed-system drug-transfer devices for reducing exposure to infusional hazardous medicines in healthcare staff. 2018 [cit e 26 nov 2018]; Disponible sur: /CD012860/OCCHEALTH\_closed-system-drug-transfer-devices-reducing-exposure-infusional-hazardous-medicines-healthcare
79. 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(2):251-60.
80. Jeronimo M, Colombo M, Astrakianakis G, Hon C-Y. A surface wipe sampling and LC-MS/MS method for the simultaneous detection of six antineoplastic drugs commonly handled by healthcare workers. *Anal Bioanal Chem.* 2015;407(23):7083-92.
81. Bussi eres J-F, Tanguay C, Touzin K, Langlois E, Lefebvre M. Environmental contamination with hazardous drugs in quebec hospitals. *Can J Hosp Pharm.* 2012;65(6):428-35.
82. Prior M, Guerin M, Grimmer-Somers K. The effectiveness of clinical guideline implementation strategies--a synthesis of systematic review findings. *J Eval Clin Pract.* 2008;14(5):888-97.
83. Mazza D, Bairstow P, Buchan H, Chakraborty SP, Van Hecke O, Grech C, et al. Refining a taxonomy for guideline implementation: results of an exercise in abstract classification. *Implement Sci IS.* 2013;8:32.
84. Gabbay J, le May A. Mindlines: making sense of evidence in practice. *Br J Gen Pract.* 2016;66(649):402-3.
85. Falck K, Gr ohn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti LR. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet.* 1979;1(8128):1250-1.



## Annexe 1 : Protocole de prélèvement

### Programme de surveillance environnementale de médicaments dangereux (antinéoplasiques)

#### Protocole de prélèvement

#### 1. INSTITUTIONS

**INSPQ - Volet analytique** - L'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) offre un programme de mesure de traces de médicaments dangereux selon les tarifs établis.

**URPP - Volet comparatif** - L'Unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP) vous offre gratuitement la production d'un rapport personnalisé de votre niveau de contamination vous permettant de vous comparer aux autres établissements canadiens.

#### 2. DOMAINE D'APPLICATION

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

#### 3. MATÉRIEL

Une boîte (à conserver pour l'envoi des échantillons au laboratoire de toxicologie/INSPQ) comprenant :

- 13 trousse de prélèvement incluant 1 tissu humide (WypAll X-60, 6 cm x 8 cm) dans un tube en polypropylène de 50 mL pré-identifié et 12 paires de gants en nitrile respectant les spécifications concernant la chimiothérapie (ASTM D6978-05).
- 1 protocole de prélèvement (PRC-041)
- 1 formulaire d'inscription (F-11-90)
- 1 formulaire de prélèvement (F-11-91)
- 1 étiquette pré-adressée pour l'envoi des échantillons au laboratoire de toxicologie/INSPQ

#### 4. INSCRIPTION

Vous avez reçu une sollicitation de la part de l'équipe de l'URPP dans le cadre de l'étude multicentrique annuelle. Afin de confirmer votre inscription, veuillez compléter le formulaire d'inscription (F-11-90) et le transmettre par courriel à Jean-François Bussières (expoprofurpp@gmail.com).

Sur réception de l'adresse de livraison pour les trousse de prélèvement, l'URPP vous expédiera un kit de 13 tubes qui vous servira à effectuer vos prélèvements de surface ; il faut conserver ce kit au réfrigérateur avant/après avoir procédé aux prélèvements.

Protocole adapté du <a href="#">formulaire INSPQ # PRC-041</a>	Date de rédaction 2008/09/15	Date de révision/#3 2017/02/16	Page 1 de 6
---	---------------------------------	-----------------------------------	----------------

## 5. PRÉLÈVEMENT

**Note 1:** Il est important de suivre intégralement les instructions suivantes. En cas de doute, contacter :

Nicolas Caron, biochimiste  
Centre de toxicologie du Québec  
Institut National de Santé Publique du Québec  
(418) 650-5115 poste 4659  
nicolas.caron@inspq.qc.ca

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

**Note 3:** Les prélèvements doivent être effectués la même journée par la même personne.

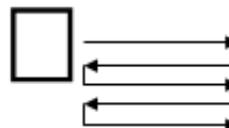
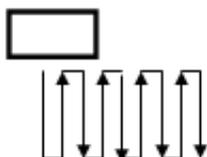
**Note 4:** Utiliser une trousse de prélèvement différente pour chaque surface de prélèvement.

**Note 5 :** Chaque élément énuméré dans le formulaire de prélèvement (F-11-91) doit faire l'objet d'un prélèvement.

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

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

1. Mettre les gants fournis dans la trousse de prélèvement. (Note : Utiliser une nouvelle paire de gants pour chaque prélèvement).
2. Délimiter la surface à prélever soit 600 cm<sup>2</sup> (correspond à la surface d'une feuille de papier de 8½ par 11 po). S'il est impossible de prélever une surface de 600 cm<sup>2</sup>, noter la surface prélevée sur le formulaire de prélèvement (F-11-91).
3. Prendre le tissu humide qui se trouve dans le tube en polypropylène pré-identifié et le **déplier totalement**.
4. Procéder au prélèvement en effectuant un quadrillage tel que décrit ci-dessous : verticalement puis horizontalement avec un côté du tissu sur toute la surface délimitée à l'étape 2. Essuyer de haut en bas puis de gauche à droite.



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

Une vidéo illustre la méthode de prélèvement : <https://www.youtube.com/watch?v=52bb8ZFelyw>

Protocole adapté du	Date de rédaction	Date de révision/#3	Page
<a href="#">formulaire</a> INSPQ # PRC-041	2006/09/15	2017/02/18	2 de 6

6. Replacer le tissu dans le tube en polypropylène puis fermer le tube hermétiquement.
7. Jeter les gants.
8. Remplir toutes les informations demandées sur le formulaire de prélèvement (F-11-91). Noter toute dérogation au protocole dans la section « Autres informations pertinentes / Commentaires » du formulaire.
9. Répéter les étapes 1 à 8 pour chaque surface indiquée dans le formulaire de prélèvement (F-11-91).
10. Conserver les tubes à la noirceur à 4 °C jusqu'à l'envoi au laboratoire de toxicologie/INSPQ.

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

1. Mettre les gants fournis dans la trousse de prélèvement. (Note : Utiliser une nouvelle paire de gants pour chaque prélèvement).
2. Délimiter la surface à prélever soit **600 cm<sup>2</sup>**. S'il est impossible de prélever une surface de 600 cm<sup>2</sup>, noter la surface prélevée sur le formulaire de prélèvement (F-11-91).
3. Prendre le tissu humide qui se trouve dans le tube en polypropylène pré-identifié **et le déplier totalement**.
4. Procéder au prélèvement en essuyant avec un côté du tissu la surface délimitée de l'objet.
5. En utilisant le côté du tissu qui n'a pas été en contact avec la surface de prélèvement, répéter l'étape 4 en essuyant de nouveau avec le même tissu.
6. Replacer le tissu dans le tube en polypropylène puis fermer le tube hermétiquement.
7. Jeter les gants.
8. Remplir toutes les informations demandées sur le formulaire de prélèvement (F-11-91). Noter toute dérogation au protocole dans la section « Autres informations pertinentes / Commentaires » du formulaire.
9. Répéter les étapes 1 à 8 pour chaque surface indiquée dans le formulaire de prélèvement.
10. Conserver les tubes à l'abri de la lumière, à 4 °C jusqu'à l'envoi au laboratoire de toxicologie/INSPQ.

## 6. CONSERVATION

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

Protocole adapté du	Date de rédaction	Date de révision/#3	Page
<u>formulaire</u> INSPQ # PRC-041	2008/09/15	2017/02/16	3 de 6



## 7. EXPÉDITION

- Placer tous les échantillons dans la boîte reçue (voir section 3).
- Retourner les formulaires de prélèvement (F-11-91) et d'inscription (F-11-90) par courriel à [expoprofurpp@gmail.com](mailto:expoprofurpp@gmail.com) et mettre les originaux dans la boîte de retour pour l'INSPQ.
- Apposer l'étiquette pré-adressée.
- Expédier les échantillons à température ambiante par FedEx (ou autre messagerie offrant une livraison en 24h) en début de semaine (lundi ou mardi).

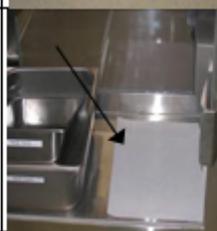
Rédigé par Rémy Morissette et Nicolas Caron

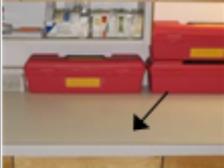
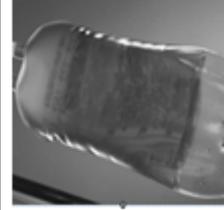
Approuvé par : Nicolas Caron \_\_\_\_\_  
Chimiste, responsable division clinique

Protocole adapté du <u>formulaire</u> INSPQ # PRC-041	Date de rédaction 2008/09/15	Date de révision/#3 2017/02/16	Page 4 de 6
--	---------------------------------	-----------------------------------	----------------

## EXEMPLES DE PRÉLÈVEMENT

### Programme de surveillance environnementale de médicaments dangereux (antinéoplasiques)

PRÉLÈVEMENTS A LA PHARMACIE D'ONCOLOGIE			
Tube A	Comptoir de réception des produits	Comptoir principal où les antinéoplasiques livrés à la pharmacie d'oncologie sont déballés.	
Tube B	Tablette d'entreposage des stocks	Tablette (ou bac de rangement) où sont entreposées les fioles de cyclophosphamide, cytarabine, docétaxel, 5-fluorouracil, gemcitabine, ifosfamide, irinotécan, méthotrexate, paclitaxel ou vinorelbine dans la pharmacie d'oncologie.	
Tube C	Grille frontale de la hotte	Portion frontale de la hotte principale utilisée pour la préparation des antinéoplasiques.	
Tube D	Plancher devant la hotte	Plancher (sol) situé devant la hotte principale utilisée pour la préparation des antinéoplasiques.	
Tube E	Passe-plat ou Comptoir post-préparation	Passe-plat reliant la salle de préparation à la salle de validation finale par le pharmacien. Ou comptoir où le pharmacien regroupe le produit fini et la documentation écrite et procède à la vérification finale avant la mise en transport de l'antineoplasique vers l'unité/clinique externe.	
Tube F	Plateau de travail ou Bac de transport	Plateau de travail (ex: plateau ouvert dans lequel le produit fini est déposé avant sa validation par le pharmacien) ou bac de transport utilisé pour le transport des antinéoplasiques dans la pharmacie.	

PRÉLÈVEMENTS SUR LES UNITÉS DE SOINS ET CLINIQUES EXTERNES			
Tube G	Tablette <u>ou</u> Bac de rangement	Tablette ou bac de rangement où sont entreposés les seringues/sacs d'antineoplasiques à l'étage/clinique externe avant administration de ceux-ci au patient.	
Tube H	Comptoir près du patient <u>ou</u> Comptoir utilisé pour l'amorçage des antineoplasiques	Comptoir situé à l'étage et à l'extérieur de la chambre du patient, où les seringues/sacs à administrer sont préalablement vérifiés et où les solutés des antineoplasiques sont généralement amorcés. S'il n'existe pas, prélever un comptoir proche du patient où les antineoplasiques recherchés sont susceptibles d'être déposés.	
Tube I	Bras de fauteuil <u>ou</u> équivalent	Bras de fauteuil ou équivalent où le patient repose son bras durant l'administration de doses d'antineoplasiques par voie périphérique.	
Tube J	Table <u>ou</u> Comptoir dans la chambre du patient	Comptoir/table où est entreposé au moins un des 10 antineoplasiques recherchés en vue d'une administration au chevet du patient. Le patient doit avoir reçu au moins une dose dans les 12 heures qui précèdent l'échantillonnage.	
Tube K	Table <u>ou</u> Comptoir à la clinique externe	Comptoir/table où est entreposé au moins un des 10 antineoplasiques recherchés en vue d'une administration au chevet du patient. On doit avoir procédé à l'administration d'au moins une dose dans les 12 heures qui précèdent l'échantillonnage.	
Tube L	Extérieur d'un contenant de cyclophosphamide (poches ou seringues)	Extérieur d'une seringue ou d'un sac de cyclophosphamide. Si vous n'avez pas de cyclophosphamide à la clinique externe au moment des prélèvements, nous vous recommandons d'utiliser un contenant d'un médicament dont la consommation annuelle est importante ET de spécifier le médicament.	
Tube FB	Blanc	Non applicable	Non applicable

**Annexe 2 : Questionnaire SurveyMonkey de satisfaction de la plateforme web d'accès aux résultats de surveillance environnementale**

Plateforme web d'accès aux résultats de surveillance environnementale : enquête de satisfaction

La plate-forme web créée permet la visualisation de vos résultats de l'année 2017, mais également ceux des années précédentes si vous avez participé à nos études antérieures.  
Notre objectif est de faciliter la visualisation de vos résultats et des sites de prélèvement à prioriser dans votre établissement pour limiter la contamination de surface.  
Nous souhaiterions connaître vos perceptions et avis sur cette nouvelle interface.  
Merci de votre participation!

Laure Chauchat  
Cynthia Tanguay  
Jean-François Bussières

### Renseignements sur votre établissement :

1. Province :

2. Taille de votre établissement :

Moins de 15 fauteuils/civières en clinique externe d'oncologie  
 Plus de 15 fauteuils/civières en clinique externe d'oncologie

3. À combien de nos études de surveillance environnementale avez-vous participé?

1  
 2  
 > 2

### Votre avis :

4. Je préfère un accès en ligne à mes données plutôt que la réception ponctuelle d'un rapport en format PDF :

Totalement en accord      Partiellement en accord      Partiellement en désaccord      Totalement en désaccord

5. Je suis satisfait de la présentation visuelle des données dans la plateforme web :

Totalement en accord	Partiellement en accord	Partiellement en désaccord	Totalement en désaccord
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

6. Auriez-vous des suggestions sur la présentation de la plateforme web?

7. Je suis satisfait du format d'impression de mes données dans la plateforme web :

Totalement en accord	Partiellement en accord	Partiellement en désaccord	Totalement en désaccord
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

8. Auriez-vous des suggestions sur le format d'impression de vos données dans la plateforme web?

9. J'ai rencontré des difficultés avec l'utilisation de la plate-forme web :

Totalement en accord	Partiellement en accord	Partiellement en désaccord	Totalement en désaccord
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

10. Précisez les difficultés rencontrées :

11. Je considère que la consultation de mes résultats par le biais de cette plateforme web de surveillance contribuera à sensibiliser le personnel à la contamination environnementale aux médicaments dangereux :

Totalement en accord	Partiellement en accord	Partiellement en désaccord	Totalement en désaccord
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

12. Je considère que la consultation de mes résultats par le biais de cette plateforme web de surveillance aide à l'identification des sites contaminés et à cibler des actions correctives :

Totalement en accord	Partiellement en accord	Partiellement en désaccord	Totalement en désaccord
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

13. Je compte présenter les résultats de ces données aux membres des départements suivants (cochez toutes les cases correspondantes) :

- Pharmacie
- Soins infirmiers
- Hygiène-salubrité
- Santé et sécurité au travail
- Médecins
- Autres (veuillez préciser)

14. Suggestions / commentaires :

**Merci**



# Annexe 3 : Affiche présentée à l'ASHP 2017, à Orlando, Floride, USA "Multicenter study of environmental contamination with ten antineoplastic drugs in 83 Canadian hospitals : a 2017 follow-up study"

## Multicenter study of environmental contamination with ten antineoplastic drugs in 83 Canadian hospitals: a 2017 follow-up study

Laure Chauchat<sup>1</sup>, Cynthia Tanguay<sup>2</sup>, Nicolas Caron<sup>3</sup>, Sébastien Gagné<sup>3</sup>, France Labrèche<sup>3</sup>, Jean-François Bussièrès<sup>4,5</sup>  
<sup>1</sup>Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Département de pharmacie, CHU Sainte-Justine, Montréal, QC, Canada; <sup>2</sup>Centre de Toxicologie du Québec, Institut national de santé publique du Québec, Québec, QC, Canada; <sup>3</sup>Institut de recherche en santé et sécurité au travail, Montréal, QC, Canada; <sup>4</sup>Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

## Purpose

- 75 000 Canadian workers are exposed to hazardous drugs (Hd), Ann Work Expo Health. 2017;6(1):61-68.
- Environmental wipe sampling for hazardous drugs surface residues should be performed routinely (USP General Chapter <800> Hazardous Drugs).
- Our research groups have conducted annual Canadian wipe sampling studies since 2008.
- The aim of this study was to monitor environmental contamination with ten antineoplastic drugs in Canadian oncology pharmacy and patient care areas.
- The secondary objective was to explore the impact of factors that may explain contamination.

4-103



## Results

- 83 centers across Canada
- 953 samples
- 45% (429/953) of the samples were positive to at least one antineoplastic drug
- The 3 most frequent drugs on surfaces were (Table 1):
  - Cyclophosphamide;
  - Gemcitabine;
  - 5-fluorouracil
- Both cyclophosphamide and gemcitabine are available in powder form which need more manipulations.
- The 3 most contaminated sites were: arm rest in administration area (85%), front grille inside the hood (78%) and floor in front of the hood (61%) (Table II)
- 3 factors associated with higher cyclophosphamide surface contamination:
  - Size of oncology clinics (< or = 25 outpatient beds) (p=0.000);
  - antineoplastic drug usage (< or = 4 000 preparations per year) (p<0.0004);
  - cyclophosphamide drug usage (< or = 3500 per year) (p<0.0000)
- Factors not associated with higher cyclophosphamide surface contamination: removal of outer packaging (p=0.204), cleaning of vials after reception (p=0.388), use of closed-system drug-transfer devices (p=0.971) and priming of antineoplastic IV tubing (p=0.577)
- 16/83 centers have participated in the 7 studies we conducted and the cyclophosphamide surface concentration is decreasing over the years (Figure 1).

## Methods

- 12 standardized sites (600 cm<sup>2</sup>) sampled per center:
  - 6 in the pharmacy
  - 6 in patient care areas
- Samples collected February- June 2017
- Analysis conducted by the Institut National de Santé Publique du Québec by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry technology
- 7 drugs were quantified: cyclophosphamide, cytarabine, 5-fluorouracil, gemcitabine, ifosfamide, irinotecan, methotrexate
- 3 drugs were detected (present or absent): docetaxel, paclitaxel, vinorelbine
- Descriptive analyzes were done
- Sub analyses were performed according to working practices and cyclophosphamide contamination (Kolmogorov-Smirnov test for independent samples).
- Limits of detection were, in ng/cm<sup>2</sup>: cyclophosphamide (0.001); cytarabine (0.040); docetaxel (0.090); 5-fluorouracil (0.040); gemcitabine (0.004); ifosfamide (0.006); irinotecan (0.003); methotrexate (0.002); paclitaxel (0.040) and vinorelbine (0.004).

Table II Cyclophosphamide surface contamination

Sample sites (n samples)	Positive samples n(%)	Concentration (ng/cm <sup>2</sup> )
<b>Pharmacy areas</b>		
Front grille inside the hood (83)	48(59%)	0.302
Floor in front of the hood (83)	48(57.8%)	0.022
Storage shelf (83)	34(41.5%)	0.0866
Trays used for drug delivery (83)	37(20.5%)	0.005
Science hatch or preparation validation counter (83)	16(19.3%)	<LOD
Shipment/reception counter (83)	30(12.3%)	<LOD
<b>Total - pharmacy areas (495)</b>	<b>174(35.2%)</b>	<b>0.004</b>
<b>Patient care areas</b>		
Arm rest (83)	69(79.3%)	0.065
Counter used for priming or validation (77)	30(39%)	0.007
Exterior surface of container (e.g. bag/syringe) (79)	25(31.6%)	0.006
Patient room counter (66)	19(28.8%)	0.007
Outpatient clinic counter (74)	19(25.7%)	0.0017
Storage shelf (80)	11(13.8%)	<LOD
<b>Total - patient care areas (458)</b>	<b>169(36.9%)</b>	<b>0.004</b>
<b>Total - pharmacy &amp; patient care areas (953)</b>	<b>343(36%)</b>	<b>0.004</b>

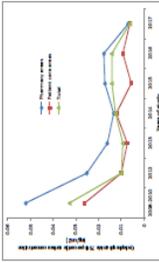


Figure 1 Cyclophosphamide 75<sup>th</sup> percentile contamination for 16 centers 2008-2017

## Conclusions

- Despite growing awareness, healthcare centers' surfaces remain contaminated. The use of personal protectives that remains undisputable. We were not able to identify specific working practices that were associated with reduced contamination, but "bigger" centers were prone to having higher concentration on their surfaces. Traces are hard to eradicate and this persistence may explain why having "zero" contamination is probably unattainable.
- Centers were provided with drug-specific goals corresponding to 75th and 90th percentiles.

Table I Surface contamination and reported annual use of antineoplastic drugs

Antineoplastic drug n=953	Reported annual use (median in g)	Available forms in Canada	Surface contamination Positive samples n (%)	75 <sup>th</sup> percentile (ng/cm <sup>2</sup> )
Cyclophosphamide	258	Powder	343 (95%)	0.0040
Gemcitabine	345	Powder and liquid	112 (12%)	<LOD
5-Fluorouracil	2275	Liquid	100 (11%)	<LOD
Methotrexate	4	Liquid	63 (7%)	<LOD
Ifosfamide	1	Powder	38 (4%)	<LOD
Irinotecan	59	Liquid	28 (9%)	<LOD
Cytarabine	1	Liquid	32 (8%)	<LOD
Paclitaxel	40	Powder and liquid	5 (1%)	NA
Vinorelbine	4	Liquid	4 (0%)	NA
Docetaxel	12	Liquid	1 (0%)	NA

LOD: Limit of detection; NA: Non applicable (qualitative analysis only)

Contact: laure.chauchat@irsst.quebec.ca - Conflict of interest: None - Funding: None - Poster presented at the ASHP Midyear Clinical Meeting, Oct 7-11 2017, Orlando, Florida.

# Annexe 4 : Affiche présentée au PPC de la Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux les 3-7 février 2017, à Toronto, Canada « Satisfaction des établissements de santé suite à la mise en place d'une plateforme web de surveillance environnementale »



Unité de Recherche  
Pharmaceutique  
Préventive

Satisfaction des établissements de santé suite à la mise en place d'une plateforme web de surveillance environnementale

Laure Chaudry<sup>1</sup>, Cynthia Tanguay<sup>1</sup>, Marina Béginon, Jean-François Bussières<sup>1,2</sup>  
 Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique, Département de pharmacie, CHU Sainte-Justine, Montréal, Qc, Canada  
<sup>1</sup>Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, Qc, Canada

## Contexte

Une étude annuelle de surveillance environnementale de traces de médicaments dangereux est menée au Canada depuis 2008 auprès des établissements de santé participant. Jusqu'à maintenant, la communication des rapports individualisés se faisait par courriel.

## Objectif

Évaluer la satisfaction des établissements de santé à la mise en place d'une plateforme web contenant le rapport surveillance environnementale.

## Méthode

- Étude descriptive transversale.
- Une plateforme web sur un serveur Linux (PHP) a été développée avec une base de données MySQL sur un domaine sécurisé par une connexion SSL (HTTPS).
- La plateforme inclut les données actuelles et historiques de tous les établissements et permet l'archivage et l'impression en temps réel de tous les rapports de surveillance environnementale.
- Les personnes contactées de chaque établissement ont répondu à un questionnaire en ligne (14 questions) visant à évaluer leur satisfaction.
- Seules des statistiques descriptives ont été effectuées.



## Description de la plateforme

- Accès sécurisé avec nom d'utilisateur et mot de passe
- Valeurs des limites de détection (LOD) et de quantification (LOQ)
- Par année d'étude des 10 médicaments dangereux étudiés
- Profil synthétique des prélèvements positifs à au moins un médicament dangereux par établissement de santé avec codes couleurs (p.ex. rouge : valeur locale > 90ème percentile, orange : valeur locale > 75ème percentile)
- Profil détaillé de présence de traces par médicament dangereux et selon les 12 sites de mesure avec données historiques par établissement
- Répartition des prélèvements positifs selon leur rang percentile



## Résultats

- Nombre de répondants : 60 (taux de participation 72%, 60/83)
- Nombre de participation à l'étude multicentrique : 1 (n=13), 2 (n=5), 3 ou plus (n=41)
- Provenance : Québec (n=49), Ontario (n=7), Nouveau-Brunswick (n=4)

Énoncés	TA	PA	PD	TD
Je préfère un accès en ligne à mes données plutôt que la réception ponctuelle d'un rapport en PDF (n=55)	66%	29%	5%	0%
Je suis satisfait de la présentation visuelle des données dans la plateforme web (n=60)	80%	22%	0%	0%
Je suis satisfait du format d'impression de mes données dans la plateforme web (n=55)	61%	27%	0%	5%
Je suis satisfait des alertes avec l'utilisation de la plateforme web (n=57)	5%	24%	12%	56%
Je considère que la consultation de mes résultats par le biais de cette plateforme web de surveillance contribue à sensibiliser le personnel à la contamination environnementale aux médicaments dangereuses (n=53)	51%	41%	2%	0%
Je considère que la consultation de mes résultats par le biais de cette plateforme web de surveillance aide à l'identification des sites contaminés et à cibler des actions correctives (n=40)	75%	27%	0%	0%

- Le compte présenter les résultats de ces données aux membres des départements suivants (cochez toutes les cases correspondantes) : pharmacie (n=60), soins infirmiers (n=52), hygiène-salubrité (n=39), santé-sécurité au travail (n=24), médecins (n=14), autres (proposés, patients) (n=6).

## Discussion

- À notre connaissance, il s'agit de la première plateforme web de données de surveillance environnementale de traces de médicaments dangereux mise en place dans la communauté scientifique
- Presque tous les répondants se disent satisfaits de la mise en place de plateforme
- Les difficultés rencontrées sont reliées à des enjeux de sécurité (p.ex. non disponibilité de Chrome dans certains établissements de santé, sites bloqués par le pare-feu de l'établissement, perte de mots de passe)
- Nous pensons que cette initiative originale et unique peut contribuer à faciliter la participation à notre étude multicentrique (en 2017, 83 établissements de santé au Canada y ont participé, ce qui en fait la plus grosse étude multicentrique à être publiée dans la littérature) et contribuer à la diffusion efficace des résultats aux différentes parties prenantes

## Conclusion

Cette étude décrit le déploiement réussi d'une plateforme web d'accès aux rapports de surveillance environnementale. Cet accès facilité pourrait encourager le partage des données avec les équipes de chaque établissement.

Contact : jbusieres@ass.gouv.qc.ca Conflic d'intérêt : Aucun - Financement : Aucun - Affiche présentée au PPC de la Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux—3-7 février 2017, Toronto, ON, Canada.

Original Article

## Surface contamination with ten antineoplastic drugs in 83 Canadian centers

L Chauchat<sup>1</sup>, C Tanguay<sup>1</sup>, NJ Caron<sup>2</sup>, S Gagné<sup>2</sup>,  
F Labrèche<sup>3,4</sup> and JF Bussièrès<sup>1,5</sup>

JOURNAL OF  
ONCOLOGY  
PHARMACY  
PRACTICE

*J Oncol Pharm Practice*  
0(0) 1–10  
© The Author(s) 2018  
Reprints and permissions:  
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav  
DOI: 10.1177/1078155218773862  
journals.sagepub.com/home/opp



### Abstract

**Purpose:** The aim of this study was to monitor environmental contamination by 10 antineoplastic drugs in Canadian oncology pharmacy and patient care areas. The secondary objective was to explore the impact of factors that may explain contamination.

**Methods:** Twelve standardized sites were sampled in each center (six in the pharmacy and six in patient care areas). Each sample was prepared to allow quantification of seven antineoplastic drugs (cyclophosphamide, ifosfamide, methotrexate, cytarabine, gemcitabine, 5-fluorouracil, irinotecan) by UPLC-MS-MS. Docetaxel, paclitaxel and vinorelbine were also detected, but not quantified due to sensibility limitations. The impact of some factors was evaluated compared with a Kolmogorov–Smirnov test for independent samples.

**Results:** Eighty-three Canadian centers were recruited in 2017. A total of 953 surfaces were sampled, 495 in pharmacy and 458 in patient care areas. Cyclophosphamide was most often found on surfaces (36% of samples positive, 75th percentile 0.0040 ng/cm<sup>2</sup>). The arm rest (81.7% of samples positive for at least one antineoplastic drug), the front grille inside the hood (78.3%) and the floor in front of the hood (61.4%) were more frequently contaminated. Centers who prepared more antineoplastic drugs per year had higher concentration on different surfaces ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusion:** Despite growing awareness and implementation of new safe handling guidelines, healthcare centers' surfaces remain contaminated with traces of many antineoplastic drugs. The use of personal protective equipment remains indisputable. Performing an annual monitoring remains a good indicator to monitor trends over time and to compare with similar centers.

### Keywords

Antineoplastic drugs, hazardous drugs, environmental surveillance, occupational exposure, cyclophosphamide

Date received: 16 January 2018; accepted: 7 April 2018

### Introduction

Healthcare workers are exposed to hazardous drugs, including antineoplastic drugs.<sup>1</sup> It was recently estimated that 75,000 Canadian workers are exposed, approximately half of them working in hospital settings.<sup>2</sup> Exposure can come from direct contact, spills, airborne contamination or surface contamination. It was shown previously that surfaces in pharmacy and patient care areas are frequently contaminated with antineoplastic drugs.<sup>3–12</sup> Risks to healthcare workers include genotoxicity<sup>13–15</sup> and reproductive risks.<sup>16</sup>

Environmental monitoring is crucial to evaluate the contamination of a given workplace.<sup>17</sup> It can also be

<sup>1</sup>Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Département de pharmacie, CHU Sainte-Justine, Montréal, Canada

<sup>2</sup>Centre de Toxicologie du Québec, Institut national de santé publique du Québec, Québec, Canada

<sup>3</sup>Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et sécurité du travail, Montréal, Canada

<sup>4</sup>Département de santé environnementale et au travail, École de santé publique, Université de Montréal, Montréal, Canada

<sup>5</sup>Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, Canada

#### Corresponding author:

Jean-François Bussièrès, Pharmacy Practice Research Unit, Pharmacy Department, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, 3175, chemin de la Côte Sainte-Catherine, Montréal H3T 1C5, Québec, Canada.

Email: jf.bussieres@sss.gouv.qc.ca



DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 1<sup>er</sup> Avril 2019

<p style="text-align: center;"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : Laure Chauchat</p> <p><u>Sujet</u> : Surveillance environnementale de la contamination par les médicaments dangereux en milieu hospitalier : évaluation des pratiques et création d'une plateforme web de diffusion des résultats</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : M. Jean-Louis MERLIN, Professeur des Universités, Pharmacien</p> <p>Directeurs : M. Jean-François BUSSIERES, Professeur titulaire, Pharmacien M. Jean VIGNERON, Praticien hospitalier, Pharmacien</p> <p>Juge : M. Mathieu BOULIN, Maître de Conférence des Universités, Pharmacien</p>	<p>Vu, Nancy, le 24 février 2019</p> <p>Co-directeur de thèse M. Jean VIGNERON</p> <p>Le Président du Jury      Directeur de Thèse</p> <p>M. Jean-Louis MERLIN      M. Jean-François BUSSIERES</p>
<p>Vu et approuvé, Nancy, le 11.03.2019</p> <p>Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p style="text-align: center;"> Pr. Raphaël PAL</p>	<p>Vu, Nancy, le 21 MARS 2019</p> <p>Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p style="text-align: center;"> Pierre METZNERHARDT</p> <p>N° d'enregistrement : 10648</p>



N° d'identification :

**TITRE**

**SURVEILLANCE ENVIRONNEMENTALE DE LA CONTAMINATION PAR LES MÉDICAMENTS DANGEREUX EN MILIEU HOSPITALIER : ÉVALUATION DES PRATIQUES ET CRÉATION D'UNE PLATEFORME WEB DE DIFFUSION DES RÉSULTATS**

Thèse soutenue le 1<sup>er</sup> Avril 2019  
Par Laure CHAUCHAT

**RESUME :**

Les professionnels de santé sont exposés aux médicaments dangereux, incluant les antinéoplasiques. Il a été récemment estimé que 75000 travailleurs canadiens sont exposés, dont la moitié travaillent en établissement hospitalier. Le premier objectif de ce mémoire était d'évaluer la contamination environnementale par des agents antinéoplasiques dans les hôpitaux canadiens. Dans la continuité des études de surveillance environnementale menées par l'URPP depuis 2008, cette étude de 2017 proposait le dosage de dix antinéoplasiques (cyclophosphamide, ifosfamide, méthotrexate, cytarabine, gemcitabine, 5-fluorouracile, irinotécan, docétaxel, paclitaxel et vinorelbine) par UPLC-MS/MS. Le prélèvement était réalisé à l'aide de lingettes sur des surfaces de 600 cm<sup>2</sup>, par une technique standardisée. Un total de 953 surfaces a été prélevé, 495 en pharmacie et 458 en clinique externe, incluant 83 hôpitaux. Le cyclophosphamide était l'antineoplasique le plus retrouvé sur les surfaces (36% d'échantillons positifs, 75<sup>ème</sup> percentile à 0,0040 ng/cm<sup>2</sup>). Les trois sites les plus contaminés étaient le bras du fauteuil patient (81,7% d'échantillons positifs à au moins un antinéoplasique), la grille frontale de la hotte (78,3%) et le sol devant la hotte (61,4%). Aucune pratique spécifique n'a été associée à une réduction de la contamination, mais nous avons pu remarquer que les centres réalisant davantage de préparations de médicaments antinéoplasiques étaient susceptibles d'avoir des contaminations plus importantes de leurs différentes surfaces.

Une surveillance collective environnementale, via la détection des contaminations de surface, participerait à l'effort de sensibilisation des professionnels. Celui-ci passe également par un travail de communication et de formation continue. Le second objectif de ce mémoire était l'évaluation de la satisfaction des centres à la communication des résultats via une plateforme web créée à cette l'occasion. La transmission des résultats via cet outil a été positivement accueillie par les établissements. Cette nouvelle plateforme s'inscrit ainsi dans un éventail interventionnel permettant la transmission de l'information et la sensibilisation des professionnels, dans le but continu de diminuer voire éliminer le risque d'exposition aux antinéoplasiques. La mise en place de cette étude de surveillance de surface à large échelle est un succès, et pourrait servir de modèle pour une implémentation en France notamment.

**MOTS CLES :** SURVEILLANCE ENVIRONNEMENTALE ; ANTINEOPLASIQUE ; MEDICAMENT DANGEREUX ; EXPOSITION PROFESSIONNELLE

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mr Jean-François BUSSIERES	Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique (URPP)	Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

**Thèmes**

1 – Sciences fondamentales  
3 – Médicament  
5 - Biologie

② Hygiène/Environnement  
4 – Alimentation – Nutrition  
6 – Pratique professionnelle

