

Antinéoplasiques en milieu hospitalier Étude pilote sur l'exposition potentielle du personnel d'hygiène et de salubrité

France Labrèche
Capucine Ouellet
Brigitte Roberge
Ahmed Yennek
Nicolas Caron

RAPPORTS
SCIENTIFIQUES

R-1090

NOS RECHERCHES travaillent pour vous !

Solidement implanté au Québec depuis 1980, l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST) est un organisme de recherche scientifique reconnu internationalement pour la qualité de ses travaux.

Mission

Contribuer, par la recherche, à la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles ainsi qu'à la réadaptation des travailleurs qui en sont victimes;

Assurer la diffusion des connaissances et jouer un rôle de référence scientifique et d'expertise;

Offrir les services de laboratoires et l'expertise nécessaires à l'action du réseau public de prévention en santé et en sécurité du travail.

Doté d'un conseil d'administration paritaire où siègent en nombre égal des représentants des employeurs et des travailleurs, l'IRSST est financé par la Commission des normes, de l'équité, de la santé et de la sécurité du travail.

Pour en savoir plus

Visitez notre site Web ! Vous y trouverez une information complète et à jour. De plus, toutes les publications éditées par l'IRSST peuvent être téléchargées gratuitement. www.irsst.qc.ca

Pour connaître l'actualité de la recherche menée ou financée par l'IRSST, abonnez-vous gratuitement :

- au magazine *Prévention au travail*, publié conjointement par l'Institut et la CNESST (preventionautravail.com)
- au bulletin électronique InfoIRSST

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec
2020
ISBN : 978-2-89797-113-7
ISSN : 0820-8395

IRSST - Direction des communications
et de la valorisation de la recherche
505, boul. De Maisonneuve Ouest
Montréal (Québec)
H3A 3C2
Téléphone : 514 288-1551
publications@irsst.qc.ca
www.irsst.qc.ca
© Institut de recherche Robert-Sauvé
en santé et en sécurité du travail
Avril 2020

Antinéoplasiques en milieu hospitalier

Étude pilote sur l'exposition potentielle du personnel d'hygiène et de salubrité

France Labrèche¹, Capucine Ouellet¹, Brigitte Roberge¹,
Ahmed Yennek², Nicolas Caron³

¹ IRSST

² Université de Montréal

³ Institut national de santé publique du Québec

RAPPORTS
SCIENTIFIQUES

R-1090



Avis de non-responsabilité

L'IRSST ne donne aucune garantie relative à l'exactitude, la fiabilité ou le caractère exhaustif de l'information contenue dans ce document.

En aucun cas l'IRSST ne saurait être tenu responsable pour tout dommage corporel, moral ou matériel résultant de l'utilisation de cette information.

Notez que les contenus des documents sont protégés par les législations canadiennes applicables en matière de propriété intellectuelle.

Cette publication est disponible en version PDF sur le site Web de l'IRSST.



ÉVALUATION PAR DES PAIRS

Conformément aux politiques de l'IRSST, les résultats des travaux de recherche publiés dans ce document ont fait l'objet d'une évaluation par des pairs.

REMERCIEMENTS

Les chercheurs tiennent à remercier les divers responsables des centres hospitaliers participants et particulièrement les responsables de la pharmacie oncologique, de la clinique d'oncologie et de l'unité d'hospitalisation en oncologie, de même que les responsables du service d'hygiène et de salubrité, qui se sont montrés enthousiastes et ouverts au projet pilote. Ils expriment leur reconnaissance envers les membres du personnel d'hygiène et de salubrité, du personnel infirmier et de la pharmacie qui ont gracieusement accepté que des prélèvements cutanés soient effectués sur leurs mains.

La validation de la méthode d'analyse pour l'ajout de sept antinéoplasiques a été menée par Sébastien Gagné, chimiste au Centre de toxicologie du Québec (CTQ) de l'Institut national de santé publique du Québec, sous la supervision de Patrick Bélanger. La participation du CTQ a été dirigée par Alain Leblanc alors que la production et la révision des données ont été effectuées par Mélanie Brochu et Nicolas Caron.

Cette étude n'aurait pu être possible sans la collaboration de Jean-François Bussièrès, chef du Département de pharmacie et de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique du Centre hospitalier universitaire Ste-Justine, et professeur titulaire de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Le soutien de l'Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales (ASSTSAS) et en particulier celui de Sylvie Bédard, a également été très apprécié. En terminant, nous adressons un merci particulier à mesdames Manon Lévesque et Monica Mirea, de l'IRSST, pour la révision du texte et la mise en page minutieuses du rapport.

SOMMAIRE

Certains antinéoplasiques (ANP), utilisés pour le traitement du cancer, sont eux-mêmes classés cancérigènes et peuvent avoir d'autres effets toxiques chez des travailleurs qui les manipulent. L'incidence du cancer et le nombre de personnes vivant avec le cancer ne cessent d'augmenter, ce qui permet d'envisager une augmentation des quantités d'ANP utilisées et du nombre de travailleurs potentiellement exposés. Une étude menée par l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique du Centre hospitalier universitaire Ste-Justine a montré que plusieurs prélèvements effectués sur des surfaces touchées par le personnel infirmier et par celui de la pharmacie montraient des résidus d'ANP. Il n'y a cependant pas de données sur l'exposition du personnel d'hygiène et de salubrité (HS); or, plusieurs organismes en santé et en sécurité du travail soulignent l'existence d'un potentiel non négligeable de contact cutané pour ce personnel. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'exposition potentielle à des ANP couramment utilisés en mesurant la contamination des surfaces fréquemment touchées lors de tâches d'hygiène et de salubrité en milieu hospitalier. Les objectifs secondaires étaient d'explorer la faisabilité et l'acceptabilité par le personnel d'effectuer des frottis de leurs mains, et de valider l'analyse de sept ANP de plus que les trois pour lesquels une méthode d'analyse était disponible au Centre de toxicologie du Québec (CTQ).

Deux centres hospitaliers (CH) de référence en oncologie ont accepté de participer à l'étude. L'emplacement des sites de prélèvement a été déterminé après une visite préliminaire d'observation des tâches effectuées par le personnel du service HS dans chaque CH. Parallèlement à ces démarches, l'équipe du laboratoire du CTQ a validé l'ajout de sept ANP¹ à leur méthode d'analyse existante (chromatographie en phase liquide à très haute performance couplée à la spectrométrie de masse), déjà utilisée pour trois d'entre eux². Les prélèvements ont été effectués par frottis de surface, généralement sur une aire normalisée de 600 cm². Dans chaque hôpital, de deux à 61 prélèvements ont été effectués dans trois départements d'oncologie : la pharmacie, la clinique externe et l'unité d'hospitalisation, sur une vingtaine de sites. Les frottis étaient effectués avant le nettoyage des surfaces, au début du quart de travail du personnel HS, durant deux journées de la même semaine; les prélèvements sur les équipements HS ont cependant été effectués après leur utilisation. Des frottis ont été prélevés sur les mains de neuf membres du personnel HS, 15 membres du personnel infirmier et 14 personnes travaillant à la pharmacie oncologique. Des analyses descriptives sont présentées d'abord sur la proportion de prélèvements positifs (au-dessus du seuil de détection) et ensuite sur les concentrations mesurées pour lesquelles les valeurs inférieures à la limite de détection ont été imputées en utilisant un modèle bayésien et un moteur de simulation d'une chaîne de Markov (Tool 3 du site [Expostats](#)). Finalement, des régressions logistiques ont été réalisées afin d'explorer les facteurs associés à la détection des ANP sur les surfaces.

Au moins un ANP a été décelé dans 61 % des 212 prélèvements effectués sur les surfaces. Le cyclophosphamide et la gemcitabine étaient le plus souvent identifiés, suivis par le 5-fluorouracile et l'irinotécan. Les concentrations les plus élevées ont été mesurées dans les cliniques externes pour cinq ANP (5-fluorouracile, irinotécan, cyclophosphamide, gemcitabine et ifosfamide). Les planchers, les sièges de toilette et les lavabos des patients, de même que les

¹ Mesure quantitative : gemcitabine, 5-fluorouracile, cytarabine, irinotécan; mesure qualitative (présence/absence) : paclitaxel, docétaxel et vinorelbine

² Cyclophosphamide, ifosfamide et méthotrexate

couvercles de poubelle à déchets cytotoxiques sont parmi les sites les plus contaminés au regard de la proportion de prélèvements positifs, des concentrations mesurées et du nombre d'ANP détectés sur le même prélèvement. Les concentrations les plus élevées de cinq des sept ANP quantifiés ont été trouvées sur les planchers, et trois des sites comportent les concentrations les plus élevées de la charge totale (la somme) des ANP (planchers, sièges de toilette, couvercles de poubelle). Les concentrations les plus élevées des deux autres ANP quantifiés ont été mesurées sur le panneau de commande d'une pompe à perfusion et sur une poignée de porte.

Les frottis sur les mains ont montré la présence d'ANP chez huit des 39 participants (21 %), dont six chez du personnel infirmier et un participant de chaque autre catégorie de personnel (HS et de pharmacie). Alors que tout le personnel infirmier et de pharmacie a rapporté avoir suivi une formation sur la manipulation des médicaments dangereux, ce n'était le cas d'aucun des neuf membres du personnel HS. Une forte proportion du personnel a mentionné toujours porter des gants alors que quelques personnes ne les portaient que pour certaines tâches. Le lavage des mains au savon et à l'eau était effectué par tout le personnel de la pharmacie, mais entre 20 et 25 % des autres personnels n'utilisent que de l'alcool, un liquide moins efficace pour diminuer la contamination chimique.

Cette étude a estimé pour la première fois au Canada la contamination par les ANP des surfaces de travail manipulées par les travailleurs d'hygiène et de salubrité en milieu hospitalier. Elle met en évidence un potentiel important d'exposition. Bien que ne prouvant pas l'exposition ou l'absorption des ANP par ces travailleurs, les résultats remettent en question les pratiques de gestion de la manipulation des médicaments dangereux et ouvrent un éventail d'actions préventives à développer et de moyens à mettre en place. Il faut notamment mentionner la formation du personnel HS sur la manipulation des médicaments dangereux et une analyse des techniques et équipements de travail d'hygiène et de salubrité visant à optimiser la prévention de la contamination par des médicaments dangereux. Cette étude a permis de valider l'analyse de sept ANP supplémentaires tout en testant l'acceptabilité, pour le personnel, de déceler la contamination cutanée par des frottis des mains. Les résultats obtenus pourront orienter les activités de prévention de l'exposition aux médicaments dangereux dans le secteur de la santé.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	i
SOMMAIRE	iii
LISTE DES TABLEAUX	vii
LISTE DES FIGURES	ix
LISTE DES ACRONYMES, SIGLES ET ABRÉVIATIONS	xi
1. INTRODUCTION	1
2. ÉTAT DES CONNAISSANCES	3
2.1 Classification des médicaments antinéoplasiques et voies d'absorption.....	3
2.2 Sources d'exposition professionnelle et recommandations préventives.....	3
2.3 Évaluation de l'exposition professionnelle	4
2.4 Données de mesures d'exposition.....	5
2.5 Méthodes d'analyse disponibles.....	6
3. OBJECTIFS DE RECHERCHE	7
4. MÉTHODOLOGIE	9
4.1 Participants et données recueillies	9
4.1.1 Centres hospitaliers participants	9
4.1.2 Personnel hospitalier	11
4.1.3 Organisation du travail d'hygiène et de salubrité.....	11
4.1.4 Sites de prélèvement	12
4.2 Prélèvements	12
4.2.1 Nombre et types de prélèvements	12
4.2.2 Méthodes de prélèvement.....	13
4.3 Analyse des prélèvements	14
4.3.1 Antinéoplasiques quantifiés	14
4.3.2 Mise au point de la méthode d'analyse	14
4.3.3 Méthode analytique.....	15
4.4 Analyse statistique des résultats	18
4.5 Aspects éthiques et protection de la nature confidentielle des données	19
5. RÉSULTATS	21
5.1 Validation de la méthode d'analyse	21
5.2 Contamination des surfaces.....	22

5.2.1	Contamination selon le département.....	24
5.2.2	Contamination selon le site	27
5.2.3	Facteurs associés à la détection des ANP	32
5.3	Contamination des mains du personnel.....	33
5.3.1	Moyens de maîtrise de l'exposition	34
5.3.2	Mesure des antinéoplasiques	36
5.3.3	Faisabilité de la mesure de contamination sur les mains.....	37
6.	DISCUSSION.....	39
6.1	Résumé des résultats.....	39
6.2	Antinéoplasiques évalués.....	39
6.2.1	Départements	40
6.2.2	Sites	40
6.3	Potentiel d'exposition du personnel	42
6.3.1	Mesures préventives.....	42
6.3.2	Contamination des mains.....	43
6.3.3	Facteurs expliquant les concentrations mesurées.....	43
6.4	Ajustement de la méthode d'analyse	44
6.5	Faisabilité de la mesure de la contamination cutanée par frottis des mains.....	44
6.6	Remarques méthodologiques.....	45
6.7	Recommandations	46
6.7.1	Recommandations de recherche et de développement	46
6.7.2	Recommandations générales	46
7.	CONCLUSION.....	49
	BIBLIOGRAPHIE.....	51
	ANNEXE A : DÉPLIANT EXPLICATIF REMIS AUX PARTICIPANTS.....	59
	ANNEXE B : RÉSUMÉ DE LA MÉTHODE ANALYTIQUE (d'après Chauchat <i>et al.</i>)	61
	ANNEXE C : RÉSULTATS PRÉSENTÉS SELON LA LIMITE DE QUANTIFICATION.....	63
	ANNEXE D : PROPORTION DE SITES CONTAMINÉS SELON LE DÉPARTEMENT.....	65
	ANNEXE E : FACTEURS INFLUENÇANT LA CONTAMINATION.....	67

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.	Caractéristiques des deux centres hospitaliers participants.....	10
Tableau 2.	Sites de prélèvement selon le département visité.....	13
Tableau 3.	Caractéristiques physicochimiques des dix antinéoplasiques mesurés	16
Tableau 4.	Résultats de validation de la méthode d'analyse des dix antinéoplasiques.....	21
Tableau 5.	Limites de détection et de quantification de la méthode d'analyse.....	22
Tableau 6.	Résultats descriptifs des valeurs détectées et imputées ^a pour dix antineoplasiques (ensemble des sites de prélèvement).....	23
Tableau 7.	Valeurs détectées et imputées selon un modèle bayésien par département, pour la charge totale en antinéoplasiques (ensemble des sites de prélèvement)	25
Tableau 8.	Valeurs détectées et imputées selon un modèle bayésien par département, pour le cyclophosphamide et la gemcitabine (ensemble des sites de prélèvement)	26
Tableau 9.	Valeurs détectées et imputées selon un modèle bayésien par site, pour la charge totale en ANP (ensemble des départements)	30
Tableau 10.	Valeurs détectées et imputées selon un modèle bayésien par site, pour le cyclophosphamide et la gemcitabine (ensemble des départements)	31
Tableau 11.	Résultats du modèle de régression logistique permettant de prédire la détection d'ANP	33
Tableau 12.	Caractéristiques des participants et de leurs habitudes de travail.....	35
Tableau 13.	Résultats des prélèvements de mains contaminés par au moins un antineoplasique	36
Tableau 14.	Résultats descriptifs ^a des valeurs quantifiées pour sept antinéoplasiques (ensemble des sites de prélèvement).....	63
Tableau 15.	Modèles finaux expliquant la détection d'antineoplasiques sur les prélèvements.....	67

LISTE DES FIGURES

Figure 1.	Prélèvements de surface et des mains.....	14
Figure 2.	Proportion de prélèvements contaminés par au moins un ANP, selon le site (le nombre total de prélèvements par site est indiqué).....	27
Figure 3.	Nombre d'antineoplasiques différents détectés par prélèvement.....	28
Figure 4.	Proportion de prélèvements contaminés par le cyclophosphamide, selon le site (le nombre total de prélèvements par site est indiqué).....	29
Figure 5.	Proportion de prélèvements de mains contaminés par au moins un antineoplasique et selon les antinéoplasiques détectés.....	37
Figure 6.	Proportion de prélèvements contaminés par au moins un antinéoplasique, selon le site, par département.	65

LISTE DES ACRONYMES, SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AHFS :	American Hospital Formulary Service
ANP :	Antinéoplasique ou médicament antinéoplasique
ASSTSAS :	Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur des affaires sociales
ATC :	Classification anatomique, thérapeutique et chimique
CAREX Canada :	Projet <i>CARcinogen EXposure Canada</i>
CH :	Centre hospitalier
CHU :	Centre hospitalier universitaire
CIRC :	Centre international de recherche sur le cancer
CTQ :	Centre de toxicologie du Québec
ÉPI :	Équipement de protection individuelle
INSPQ :	Institut national de santé publique du Québec
IRSST :	Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail
LD :	Limite de détection
LQ :	Limite de quantification
HS :	Hygiène et salubrité
INRS :	Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles
NIOSH :	National Institute for Occupational Safety and Health
ONU :	Organisation des Nations Unies
URPP :	Unité de recherche en pratique pharmaceutique

1. INTRODUCTION

L'incidence du cancer ne cesse d'augmenter. La Société canadienne du cancer estimait que 53 200 nouveaux cas de cancer seraient diagnostiqués au Québec en 2017 et que 21 800 personnes en décèderaient (Comité consultatif de la Société canadienne du cancer, 2017). Cette hausse suppose une augmentation du nombre de traitements contre le cancer à effectuer (Connor et McDiarmid, 2006; Sorsa, Hameila et Jarviluoma, 2006), particulièrement dans les unités de soins spécialisés ou non spécialisés en oncologie (Comité de travail sur la manipulation sécuritaire des médicaments dangereux, 2008; Martin et Larson, 2003; Polovich et Gieseke, 2011).

Parmi les médicaments utilisés en chimiothérapie, ou antinéoplasiques (ANP), plusieurs sont classés par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) comme étant eux-mêmes cancérigènes; ce classement s'appuie essentiellement sur des études sur la survenue d'un deuxième cancer chez des patients traités par chimiothérapie (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2012; Travis, 2006). Très peu d'études épidémiologiques sur le développement de cancers ont été réalisées chez des travailleurs manipulant des ANP, mais plusieurs recherches font état de génotoxicité (anomalies chromosomiques), d'effets sur la reproduction (avortements spontanés et malformations congénitales) (Connor, Lawson, Polovich et McDiarmid, 2014; Dranitsaris *et al.*, 2005; McDiarmid, Rogers et Oliver, 2014; Musak *et al.*, 2013) et de certains effets plus aigus (perte de cheveux, irritations cutanées ou rhinite) (Krstev, Perunicic et Vidakovic, 2003). En 2004, le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) a émis un avertissement à l'effet que tout travail avec ou à proximité de médicaments dangereux peut présenter des risques pour la santé (NIOSH, 2004). Depuis, une liste de ces médicaments dangereux, dont la majorité sont des ANP, est mise à jour régulièrement (NIOSH, 2016).

Cette activité de recherche découle d'un questionnement de l'Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur des affaires sociales (ASSTSAS) pour laquelle l'évaluation de l'exposition des travailleurs du service d'hygiène et de salubrité des centres hospitaliers offrant des soins en chimiothérapie est requise tant en raison du nombre de travailleurs exposés que de la quantité de médicaments dangereux utilisée, notamment des ANP.

Selon les estimations produites par CAREX Canada, plus de 13 000 travailleurs québécois manipulent directement des ANP, dans les secteurs de la santé humaine (pharmaciens, techniciens en pharmacie, infirmières, médecins) et animale (vétérinaires et techniciens vétérinaires); il ne semble pas y avoir de production de médicaments antinéoplasiques au Canada (CAREX Canada, 2019). Cependant, l'importance de l'exposition d'autres professions, notamment dans le secteur hospitalier des soins de santé et dans les centres de soins de longue durée, est mal connue, ce qui est inquiétant, car il est difficile de protéger les travailleurs pour lesquels le niveau d'exposition potentielle est inconnu. De plus, certains ANP sont aussi administrés en traitement pour des maladies non cancéreuses, tels le syndrome néphrotique chez l'enfant (Suyama *et al.*, 2015) et certaines formes de psoriasis (Patel, Clark, Lebowhl et Weinberg, 2009). Il est donc impossible de connaître précisément le nombre de travailleurs québécois exposés.

2. ÉTAT DES CONNAISSANCES

2.1 Classification des médicaments antinéoplasiques et voies d'absorption

L'Organisation mondiale de la santé propose la classification anatomique, thérapeutique et chimique des médicaments (classification ATC), qui repose sur les caractéristiques des médicaments selon ces catégories (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology et Norwegian Institute of Public Health, 2018). La classification utilisée par le NIOSH et par la Régie de l'assurance maladie du Québec (Comité de travail sur la manipulation sécuritaire des médicaments dangereux, 2008) est celle de l'American Hospital Formulary Service (AHFS), qui subdivise les antinéoplasiques en des catégories semblables, mais légèrement différentes (American Hospital Formulary Service, 2018). Cette classification permet d'entrevoir les mécanismes d'un effet potentiel lors de l'exposition professionnelle. Les ANP sont administrés de diverses façons, notamment par injection (sous-cutanée, intrapéritonéale, intramusculaire, intraosseuse...), par instillation (directement dans la vessie, par exemple), sous forme orale (comprimés, capsules, sirops...) ou topique (onguents...) et se présentent sous plusieurs formes solides ou liquides (Eisenberg, 2009).

Chez les travailleurs, l'absorption se produirait essentiellement par voie cutanée, principalement par les mains et les avant-bras (Fransman, Vermeulen et Kromhout, 2004), soit à la suite d'un contact direct avec le médicament ou des excréta des patients, ou encore à l'occasion d'un contact avec des surfaces contaminées (Comité de travail sur la manipulation sécuritaire des médicaments dangereux, 2008; Connor et McDiarmid, 2006; Fransman *et al.*, 2004; Fransman, Vermeulen et Kromhout, 2005; Martin et Larson, 2003; NIOSH, 2004; Turci *et al.*, 2011). L'exposition par inhalation est aussi possible, mais probablement faible (Connor et McDiarmid, 2006).

2.2 Sources d'exposition professionnelle et recommandations préventives

Dans son guide de prévention, l'ASSTSAS a clairement identifié les occasions potentielles d'exposition au fur et à mesure du déplacement de ces médicaments à l'intérieur des milieux de soin, appelé le « circuit du médicament » (Comité de travail sur la manipulation sécuritaire des médicaments dangereux, 2008). En milieu hospitalier, les ANP circulent de la réception des marchandises (vérification de l'intégrité du colis) à la pharmacie (déballage et nettoyage des colis; transport et entreposage; préparation des formulations; validation des formulations), puis sont expédiés dans les unités de soins (administration des médicaments; contacts avec les patients). Il faut ensuite gérer les contenants de déchets cytotoxiques (manipulation, notamment à la pharmacie et aux endroits où les soins sont donnés; transport et entreposage; élimination) et enfin, participer à leur enlèvement (Comité de travail sur la manipulation sécuritaire des médicaments dangereux, 2008; Hon, Teschke, Chua, Venners et Nakashima, 2011). Le guide de l'ASSTSAS énumère les équipements de protection individuelle (ÉPI) nécessaires pour chaque type de personnel en fonction des tâches à accomplir. Il précise notamment que le personnel d'hygiène et de salubrité devrait porter une blouse protectrice et des gants conformes pour l'entretien de la pharmacie et des lieux d'administration des médicaments dangereux (Comité de travail sur la manipulation sécuritaire des médicaments dangereux, 2008).

Le patient lui-même peut être une source majeure d'exposition, car il excrète, dans l'urine et même dans la sueur, une partie non métabolisée des ANP, avec une demi-vie plasmatique terminale qui varie selon la dose administrée et l'âge du patient. La durée de cette demi-vie se situerait généralement entre une heure après le début de la chimiothérapie et quelques jours après la fin de la chimiothérapie (Bagley, Bostick et DeVita, 1973; Fransman *et al.*, 2005; Veltkamp, Beijnen et Schellens, 2008). Par conséquent, tout contact avec le patient lui-même ou avec des surfaces souillées par des excréta est une source potentielle d'exposition, notamment lors des soins d'hygiène, de la vidange des urinoirs ou des bassines, du changement de la literie et de la manipulation du linge souillé (Connor et McDiarmid, 2006; Fransman *et al.*, 2005; Turci *et al.*, 2011).

2.3 Évaluation de l'exposition professionnelle

L'évaluation de l'exposition professionnelle se fait généralement à l'aide d'un de trois médias : les surfaces fréquemment touchées par le personnel, l'air ambiant et l'urine des travailleurs (Connor et McDiarmid, 2006). De plus, des frottis effectués sur les mains du personnel dans des hôpitaux ont mis en évidence une contamination qui semble varier – de même que l'efficacité des divers types de gants – selon la tâche exécutée et l'ANP manipulé (Fransman *et al.*, 2004, 2005; Hon, Astrakianakis, Danyluk et Chu, 2011; Hon, Teschke, Demers et Venners, 2014).

Connor et Smith (2016) recommandent d'effectuer des frottis pour évaluer la contamination des surfaces et estimer l'exposition cutanée potentielle. Des frottis de surface prélevés dans plusieurs hôpitaux au Québec, au Canada et ailleurs dans le monde se sont révélés positifs sur les surfaces de divers sites, dont des chariots de transport des médicaments, des poignées de porte, des planchers et robinets de lavabo de salle de toilette et des appuie-bras de fauteuil des patients (Berruyer, Tanguay, Caron, Lefebvre et Bussieres, 2015; Chauchat *et al.*, 2018; Connor *et al.*, 2010; Hon, Teschke, Chu, Demers et Venners, 2013). Des auteurs ont rapporté de faibles concentrations dans l'air en zone respiratoire des travailleurs durant la préparation des antinéoplasiques (Mason *et al.*, 2005) ou lors de la manipulation de la literie de patients sous traitement en oncologie (Meijster, Fransman, Veldhof et Kromhout, 2006), bien que la majorité des mesures dans l'air soient généralement sous le seuil de détection (Connor *et al.*, 2010; Fransman, Huizer, Tuerk et Kromhout, 2007; Turci *et al.*, 2011). Finalement, l'absorption de ces ANP par le personnel soignant – malgré l'utilisation de techniques de précaution lors de la manipulation des ANP – a été mise en évidence dans quelques études (Connor *et al.*, 2010; Hon, Teschke, Shen, Demers et Venners, 2015) par la mesure des concentrations urinaires d'ANP non métabolisés ou encore de leurs métabolites, alors que d'autres études ont rapporté n'avoir pas décelé ces substances.

Il n'y a pas de valeurs limites d'exposition quant à la contamination de surface, de l'air ou de l'urine des travailleurs exposés, ce qui complique l'interprétation des résultats de mesures (Hall, Demers, Astrakianakis, Ge et Peters, 2017; Hedmer et Wohlfart, 2012). Quelques valeurs-guides ont cependant été proposées. En ce qui a trait aux frottis de surface, Hedmer et Wohlfart (2012) ont proposé pour le cyclophosphamide et l'ifosfamide des valeurs-guides variant selon le site de prélèvement et basées sur le 90^e percentile des concentrations mesurées : la valeur-guide pour les planchers peut alors être beaucoup plus élevée que pour d'autres sites. Au Québec, l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP) du Centre hospitalier universitaire (CHU) Ste-Justine prône plutôt d'effectuer périodiquement des prélèvements sur certains sites de travail et de viser à réduire leur contamination sous le 75^e

percentile des concentrations mesurées lors de la campagne de prélèvements précédente (Merger, Tanguay, Langlois, Lefebvre et Bussières, 2014). Cette approche a l'avantage de promouvoir une diminution progressive de la contamination au fil des années et de ne pas simplement se conformer à une valeur-guide fixe dans le temps. En se basant sur des données animales et humaines (patients sous traitement en oncologie), Sargent, Naumann, Dolan, Faria et Schulman (2002) ont proposé pour le cyclophosphamide une dose sans risque significatif (*no significant risk level*) de 1 µg/jour pour le cancer de la vessie, ce qui correspond à un excès de six cas de cancer de la vessie par 100 000 personnes exposées; cette valeur ne peut être utilisée ici, car il n'est pas possible de calculer de dose interne avec des mesures de contamination de surface.

2.4 Données de mesures d'exposition

Sous la direction de Jean-François Bussières, chef du Département de pharmacie du CHU Ste-Justine, l'URPP a mis sur pied, en 2008, un programme de surveillance de la contamination de surface par trois ANP (le cyclophosphamide, l'ifosfamide et le méthotrexate). Ce programme se déroulait, au début de l'étude, dans une cinquantaine d'hôpitaux au Québec et ailleurs au Canada. Il comportait des campagnes de prélèvement annuelles par frottis sur 12 sites standardisés, dont six à la pharmacie de l'hôpital et six dans les salles de traitement des patients (Bussières, Tanguay, Touzin, Langlois et Lefebvre, 2012). Le programme a permis de mettre en évidence qu'en 2012 de 5 à 40 % des prélèvements étaient positifs pour au moins un des trois ANP analysés (Merger *et al.*, 2014), proportion qui est demeurée stable en 2013, avec 3 à 47 % de prélèvements positifs (Berruyer *et al.*, 2015). Les concentrations les plus élevées étaient mesurées sur la grille de la hotte et le plancher devant la hotte de préparation des ANP à la pharmacie, les étagères des cliniques d'oncologie, les appuie-bras de fauteuil des patients et la surface extérieure des contenants d'ANP (Bussières *et al.*, 2012; Chauchat *et al.*, 2018; Merger *et al.*, 2014).

En Colombie-Britannique, Hon et ses collègues ont mené une étude détaillée dans six hôpitaux de la région de Vancouver où ils ont effectué des frottis de surfaces de travail (Hon *et al.*, 2013) et des mains du personnel (à la pharmacie et dans les salles de traitement) et de volontaires (Hon, Teschke, *et al.*, 2014), de même que des mesures urinaires pour un ANP, le cyclophosphamide (Hon *et al.*, 2015). Les surfaces les plus contaminées se trouvaient aussi dans la pharmacie, notamment des stylos, marqueurs et pinces, de même que l'extérieur des contenants d'ANP (Hon *et al.*, 2013). Vingt pour cent des prélèvements sur les mains du personnel étaient au-dessus du seuil de détection et les concentrations les plus élevées ont été mesurées chez des infirmières et des personnes n'étant pas impliquées directement dans les soins aux patients (bénévole, diététiste...) (Hon, Teschke, *et al.*, 2014). Une équipe de recherche a également utilisé le liquide de lavage (une solution d'isopropanol) des mains du personnel, de même que des tampons de gaze placés sur leurs avant-bras pour mesurer la contamination cutanée (Fransman *et al.*, 2005). Finalement, les mesures urinaires de cyclophosphamide non métabolisée ont montré que 55 % de 201 échantillons présentaient des concentrations au-dessus du seuil de détection et que pour 4,5 % des échantillons, la dose journalière sans risque significatif de 1 µg/jour, recommandée par Sargent *et al.* (2002), serait dépassée dans des hôpitaux de Colombie-Britannique (Hon *et al.*, 2015). Les deux facteurs associés significativement aux concentrations urinaires étaient le fait d'avoir effectué des tâches de manipulation directe de l'ANP et celui de ne pas avoir reçu de formation sur la manipulation sécuritaire des médicaments dangereux (Hon *et al.*, 2015).

Plusieurs groupes de recherche internationaux ont publié sur la contamination de surface par des médicaments ANP, notamment aux États-Unis (Connor *et al.*, 2010; Sessink, Connor, Jorgenson et Tyler, 2011), en Europe (Fransman *et al.*, 2007; Fransman *et al.*, 2005; Hedmer et Wohlfart, 2012; Koller, Bohlandt, Haberl, Nowak et Schierl, 2018; Sottani, Porro, Imbriani et Minoia, 2012; Turci *et al.*, 2011), en Australie (Lee, Tkaczuk, Jankewicz et Ambados, 2007) et au Japon (Sugiura *et al.*, 2011). Ces études, toutes effectuées dans les zones de travail du personnel de pharmacie et des soins infirmiers, ont trouvé des proportions de sites contaminés allant jusqu'à 82 %.

Un groupe de chercheurs néerlandais a rapporté des résultats en relation avec une tâche de nettoyage de toilette de patients traités au cyclophosphamide en milieu hospitalier (Fransman *et al.*, 2004, 2005). Les chercheurs ont rapporté que plus de 50 % des surfaces touchées (linge de nettoyage, manche de la vadrouille et siège de toilette après nettoyage) contenaient des concentrations d'ANP au-dessus du seuil de détection, ce qui témoigne du potentiel de contamination cutanée de ces médicaments (Fransman *et al.*, 2005).

En conclusion, les surfaces touchées par le personnel de la pharmacie et le personnel soignant ont fait l'objet de plusieurs études, mais il n'y a que très peu de données sur l'exposition potentielle aux ANP du personnel d'hygiène et de salubrité des hôpitaux. Les données disponibles sur d'autres types de travailleurs indiquent que la contamination des mains est possible même lorsque les surfaces fréquemment touchées ne montrent que des traces de contamination. Certains organismes reconnus en santé et en sécurité du travail, dont le NIOSH (NIOSH, 2004), le Health and Safety Executive britannique (Health and Safety Executive, 2019) et l'ASSTSAS (Comité de travail sur la manipulation sécuritaire des médicaments dangereux, 2008), mentionnent la possibilité d'exposition lors de tâches d'entretien et recommandent la formation et la protection du personnel d'hygiène et salubrité.

2.5 Méthodes d'analyse disponibles

La majorité des études de contamination de surface utilisent la chromatographie en phase liquide ou gazeuse pour mesurer un ou plusieurs ANP. Au Québec, l'analyse des prélèvements de surface est effectuée par le laboratoire du Centre de toxicologie du Québec (CTQ) de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Au moment de débiter cette activité, le laboratoire disposait d'une méthode d'analyse par chromatographie liquide à très haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem, validée pour la mesure de trois ANP à partir de frottis de surface : le cyclophosphamide, l'ifosfamide et le méthotrexate (Janes, Tanguay, Caron et Bussières, 2015).

Cette méthode d'analyse n'est pas validée pour la mesure de la gemcitabine et du 5-fluorouracile (les deux ANP les plus utilisés au Québec³). Il apparaissait donc nécessaire, comme recommandé par certains auteurs (Turci, Sottani, Schierl et Minoia, 2006), de valider minimalement la méthode d'analyse des frottis de surface pour un plus grand nombre d'ANP, notamment ceux les plus utilisés pour certains cancers parmi les plus fréquents (cancers des bronches, colorectal, du sein, du pancréas, de la vessie, de l'ovaire...) (Anonyme, 2015a, 2015b; Comité consultatif de la Société canadienne du cancer, 2014).

³ Communication personnelle de J.-F. Bussières, chef du Département de pharmacie et de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Ste-Justine; professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

3. OBJECTIFS DE RECHERCHE

L'objectif principal de cette étude pilote est d'évaluer la contamination par des médicaments antinéoplasiques des surfaces régulièrement touchées lors de tâches d'hygiène et de salubrité en milieu hospitalier.

Les objectifs secondaires sont :

- 1- d'explorer la faisabilité, sur les plans analytique et de l'acceptabilité par les travailleurs, de mesurer plus directement la contamination par des antinéoplasiques sur les mains des employés; et
- 2- de valider une méthode d'analyse pour sept antinéoplasiques, non encore analysés au CTQ mais fréquemment utilisés au Québec : la gemcitabine, le 5-fluorouracile, la cytarabine, le docétaxel, l'irinotécan, le paclitaxel et la vinorelbine.

4. MÉTHODOLOGIE

4.1 Participants et données recueillies

4.1.1 Centres hospitaliers participants

Trois centres hospitaliers (CH) offrant des soins en cancérologie ont été approchés pour participer à l'étude et deux d'entre eux ont accepté. Le 3^e centre hospitalier n'a pu participer par manque de disponibilité de leur personnel administratif pour nous accompagner dans l'établissement. Les départements retenus pour l'étude étaient la pharmacie oncologique, la clinique externe d'oncologie et une unité d'hospitalisation en oncologie, afin de cibler les endroits dans lesquels les ANP étaient le plus utilisés. Le projet pilote a été présenté aux intervenants-clés des deux CH, soit le représentant du service de santé et de sécurité du travail aux ressources humaines et les responsables des départements en oncologie et du service d'hygiène et de salubrité. Durant cette rencontre, un dépliant résumant le projet pilote (annexe A) leur a été remis en plusieurs copies pour le distribuer au personnel de leur département respectif à des fins d'information. Après une visite préliminaire d'observation des tâches effectuées par le personnel du service d'hygiène et de salubrité (HS) dans chaque CH, l'emplacement exact des sites de prélèvement a été confirmé.

Les deux centres hospitaliers participants étaient assez semblables sur le plan des ANP utilisés et du nombre de traitements antinéoplasiques préparés et administrés (tableau 1). En moyenne, 20 000 préparations d'ANP sont administrées par année dans chacun de ces CH. Différents ANP sont utilisés dont les dix mesurés dans la présente étude. Les médicaments utilisés en plus grandes quantités sont, en ordre décroissant, le 5-fluorouracile, la gemcitabine ainsi que, dans une proportion semblable, le cyclophosphamide et la cytarabine. Les autres ANP (irinotécan, ifosfamide, paclitaxel, méthotrexate, docétaxel et vinorelbine) sont préparés dans des quantités inférieures à 300 g/an.

Les deux CH n'utilisaient pas de dispositif de transfert en système clos pour la préparation et l'administration des ANP⁴. Ils divergeaient sur les procédures de nettoyage des contenants d'ANP après réception du fournisseur et avant le transfert à la clinique externe et à l'unité d'hospitalisation (tableau 1).

Les responsables des départements retenus et du service HS ont répondu à un court questionnaire sur le fonctionnement de leur unité ou service et sur les politiques et procédures de nettoyage et de décontamination des surfaces. Ils ont également participé au choix de la semaine de prélèvements et de la procédure de contact avec leur personnel, de même qu'au choix des sites exacts des frottis, de manière à perturber le moins possible les activités habituelles pour les patients et le personnel. Les responsables des départements ont aussi autorisé l'équipe de recherche à effectuer les frottis de surface durant le traitement des patients, après avoir obtenu verbalement leur accord.

⁴ Ces dispositifs, utilisés lors du prélèvement du médicament de son flacon vers la seringue, empêchent mécaniquement le passage de l'air vers l'extérieur ou l'intérieur du dispositif, prévenant la contamination du médicament par des substances de l'air externe et celle du personnel par une fuite du médicament, sous forme liquide ou vapeur.

Tableau 1. Caractéristiques des deux centres hospitaliers participants

Caractéristique	CH 1	CH 2
Nombre de préparations d'ANP effectuées à la pharmacie d'oncologie par an	18 000	22 000
Quantités d'ANP préparées à la pharmacie d'oncologie en 2017	Grammes/an	
5-Fluorouracile	6 400	8700
Gemcitabine	1 700	1500
Cyclophosphamide	800	1200
Cytarabine	1500	800
Irinotécan	100	300
Ifosfamide	150	200
Paclitaxel	150	200
Méthotrexate	200	40
Docétaxel	80	90
Vinorelbine	10	10
Enlèvement de l'emballage extérieur avant entreposage	Oui	Oui
Nettoyage de l'extérieur des contenants d'ANP <ul style="list-style-type: none"> ▪ Avant entreposage (tous ou certains contenants) ▪ Avant le transfert vers la clinique ou l'unité d'hospitalisation 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tous contenants (eau, savon Virex) ▪ Oui, à l'eau 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Contenants non nettoyés par le fabricant (lingettes Huggies) ▪ Oui, à l'eau
Utilisation d'un dispositif de transfert en système clos	Non utilisé	Non utilisé
Amorçage/purge des tubulures d'ANP	Dans l'unité d'hospitalisation, par l'infirmière	Toujours à la pharmacie
Nombre de chaises/lits des cliniques externes en oncologie	< 30	> 30

4.1.2 Personnel hospitalier

Les deux critères d'inclusion pour le choix des participants étaient d'appartenir à un des groupes professionnels visés (personnel d'HS, de pharmacie et infirmier) et de consentir à participer. Dans le contexte de cette étude pilote, aucun critère lié au sexe, à l'âge ou à l'ancienneté dans l'emploi n'a été utilisé. Le personnel approché pour participer travaillait sur un quart de jour de huit heures, sauf le personnel HS attitré aux pharmacies oncologiques et aux cliniques d'oncologie qui travaillait durant le quart de soir, après les traitements offerts aux patients.

Tout le personnel HS travaillant dans les départements en oncologie durant les deux journées de prélèvement dans chaque hôpital a été approché, soit neuf personnes, et elles ont toutes accepté de participer. Quinze infirmières et infirmiers et 14 pharmaciens, pharmaciennes et techniciennes en pharmacie ont également accepté de participer à l'étude. La participation du personnel consistait à autoriser l'équipe de recherche à réaliser un prélèvement de la surface de leurs deux mains au moyen d'une lingette humide et à répondre à quelques questions sur leur groupe d'âge, sur leur expérience de travail dans le poste actuel, sur certaines tâches effectuées avant le frottis de leurs mains et sur les équipements de protection personnelle utilisés lors de ces activités. Cette participation était requise à deux occasions vers la fin du quart de travail les lundis et jeudis.

Chaque participant avait reçu un formulaire d'information et de consentement et un dépliant explicatif (annexe A) avant les journées de prélèvements. Il devait signer le formulaire de consentement avant de remplir le questionnaire et avant qu'un prélèvement ne soit effectué de la surface de ses mains. Les considérations éthiques et de respect de la nature confidentielle des données sont présentées à la sous-section 4.5. Les quelques questions posées aux participants au moment du prélèvement portaient notamment sur leur titre d'emploi, leur ancienneté au poste, leur formation en matière de manipulation de médicaments dangereux, de même que sur les activités effectuées dans les minutes précédentes et leurs habitudes d'hygiène des mains et de port de gants ou d'autres équipements de protection individuelle (ÉPI).

4.1.3 Organisation du travail d'hygiène et de salubrité

Le travail du personnel HS était très semblable dans les deux CH. Dans les unités de soins, le travail s'effectuait durant le quart de jour, avec une personne qui faisait le nettoyage de chaque chambre durant environ une demi-journée et qui était affectée à un autre département le reste de la journée. Un chariot d'entretien était dédié à chaque département et le matériel utilisé était remplacé pour chaque patient en ce qui a trait aux linges pour essuyer les surfaces, et pour chaque chambre et pour chaque salle de toilette en ce qui a trait aux bandeaux de plancher. Les cliniques d'oncologie étaient situées non loin de la pharmacie oncologique et deux personnes se partageaient le nettoyage des salles de traitement et des locaux de la pharmacie, durant le quart de soir, après le départ des patients. Chaque employé était chargé de nettoyer et de réapprovisionner son chariot à la fin de son quart de travail.

En général, les tâches d'hygiène et de salubrité étaient organisées en travail à l'espace pour les bureaux et les chambres (toutes les tâches effectuées dans le local avant de passer à un autre local (Bédard *et al.*, 2009)) et en travail à la tâche (chaque tâche – par exemple vider les poubelles – était effectuée pour l'ensemble de l'espace avant de changer de tâche) pour les

espaces ouverts comme les cliniques d'oncologie. Les sacs de déchets biomédicaux et cytotoxiques étaient déposés dans un chariot à déchets et transportés généralement au sous-sol, dans une salle réfrigérée, avant leur destruction par une équipe spécifique à l'interne ou à l'externe du CH.

4.1.4 Sites de prélèvement

Une liste préliminaire de sites standards représentant l'ensemble des surfaces les plus touchées par le personnel d'HS a été établie à partir de la littérature et d'une consultation de partenaires du secteur. Cette liste a été complétée par quelques sites standards faisant l'objet de prélèvements dans le contexte du programme de surveillance de l'URPP afin de permettre la comparaison des concentrations des sites pertinents pour le personnel d'HS avec celles mesurées sur les sites surveillés par l'URPP. De plus, quelques sites additionnels ont été suggérés par des responsables ou du personnel des CH participants. Pour chacun des sites, l'aire du prélèvement, le matériau et une estimation qualitative de la porosité de la surface ont été notés. Dans certains cas, une photographie a été prise afin de faciliter le calcul de l'aire. En plus des prélèvements effectués sur les sites nettoyés par le personnel HS (planchers, sièges de toilette, couvercles de poubelle cytotoxique, poignées de porte, lavabos), des prélèvements ont été effectués sur les parties de l'équipement utilisé pour l'entretien des surfaces particulièrement touchées par le personnel HS, soit le manche du balai trapèze, les poignées du chariot d'entretien HS et du chariot de transport des déchets cytotoxiques, et le seau de récupération des bandeaux sales du balai trapèze.

4.2 Prélèvements

Les frottis de surface ont été effectués par trois des auteurs (BR, AY et FL) dans les deux CH. Les prélèvements ont été effectués à deux reprises dans la semaine, soit à la fin des quarts de jour des lundi et jeudi d'une même semaine, pour estimer la possibilité de cumul de concentrations au cours de la semaine. Afin d'apprécier l'exposition du personnel HS, les prélèvements des divers sites ont été faits avant leur nettoyage, soit au début des quarts de travail du personnel HS. Les prélèvements sur les équipements de nettoyage et sur la surface des mains ont cependant été effectués en fin du quart de travail pour le personnel infirmier et de la pharmacie, ou à la suite de tâches susceptibles de contaminer les mains pour le personnel HS ou les équipements de nettoyage.

4.2.1 Nombre et types de prélèvements

Un peu plus de 100 prélèvements ont été prévus par CH, répartis sur 20 sites dans les divers départements, de même qu'une vingtaine de prélèvements de frottis de main. Un peu plus de la moitié de ces 20 sites constituaient des endroits spécifiques aux tâches HS et trois des endroits faisaient partie du programme de surveillance de l'URPP. Ces sites ont été regroupés en 13 sites différents pour l'analyse et la présentation des résultats (tableau 2). Un blanc de terrain était prélevé par jour par département.

Tableau 2. Sites de prélèvement selon le département visité

Site de prélèvement	Département			
	Clinique	Unité d'hospitalisation	Pharmacie	Entreposage
Comptoir et armoire	X	X	X	-
Poignée de porte	X	X	X	-
Plancher	X	X	X	-
Pompe à soluté	X	X	-	-
Sac de soluté	X	X	-	-
Lavabo de salle de toilette	X	X	-	-
Bras/table fauteuil patient	X	-	-	-
Couvercle de poubelle cytotoxique	X	X	X	-
Siège de toilette	X	X	-	-
Récipient d'ANP	-	X	X	-
Équipement HS	X	X	X	-
Clavier et souris	X	-	X	-
Frigo ou four micro-ondes	X	X	X	X

X, au moins un prélèvement effectué; -, aucun prélèvement effectué; ANP, antinéoplasique; HS, hygiène et salubrité

4.2.2 Méthodes de prélèvement

Le matériel de prélèvement était préparé par le CTQ et comprenait des lingettes de tissu Wypall® X-60 (6 cm x 8 cm) (Kimberly Clark Professional, Newton Square, PA, États-Unis) imbibées de 1 mL d'une solution contenant 10 % de méthanol et 90 % d'acétate d'ammonium 5 mM et placées individuellement dans des tubes à vis en polypropylène de 50 mL (Sarstedt). Les frottis étaient effectués à l'aide de gabarits sur une aire normalisée de 600 cm² (20 cm x 30 cm) ou sur une surface mesurée dans le cas de sites à surface irrégulière (poignée de porte, appuie-bras de fauteuil de patient, etc.) (figure 1). Les lingettes étaient ensuite réinsérées dans les tubes de polypropylène placés sur la glace puis conservés entre 2 et 8 °C jusqu'à leur envoi au CTQ par courrier express. La personne qui effectuait les frottis changeait de gants et de gabarit entre chaque prélèvement.

La méthode de prélèvement par frottis a été choisie pour estimer la contamination par voie cutanée parce qu'elle permettait une comparaison avec les résultats d'une étude canadienne récente (Hon, Teschke, *et al.*, 2014). De plus, le prélèvement par frottis requiert moins de matériel sur le terrain et s'effectue plus rapidement que d'autres méthodes avec lavage des mains et analyse du liquide de lavage (Brouwer, Boeniger et van Hemmen, 2000). La technique de prélèvement sur les mains a donc été adaptée de la procédure utilisée par Hon, Teschke, *et al.* (2014) : en débutant par la main non dominante, le dos puis la paume de chaque main ont été essuyés avec une lingette en terminant par la zone interdigitale, puis l'autre main a aussi été essuyée avec la même lingette. Celle-ci a ensuite été traitée comme pour les frottis de surface (figure 1).



Figure 1. Prélèvements de surface et des mains.

Deux critères ont été choisis pour explorer la faisabilité de mesurer plus directement la contamination des mains des travailleurs : la proportion de participants parmi les travailleurs sollicités et la capacité du laboratoire à détecter des quantités mesurables d'ANP sur les lingettes de prélèvement des mains, peu importe le poste occupé.

4.3 Analyse des prélèvements

4.3.1 Antinéoplasiques quantifiés

Les dix ANP mesurés sont parmi les médicaments les plus fréquemment utilisés pour traiter les cancers. Leurs numéros d'identification CAS (classification du Chemical Abstracts Service) et ATC (classification anatomique, thérapeutique et chimique) des médicaments de l'American Hospital Formulary Service (AHFS), et diverses caractéristiques sont présentés au tableau 3.

Un de ces ANP, le cyclophosphamide, a été associé avec preuves suffisantes au développement de cancers secondaires (cancer de la vessie et leucémie myéloïde aiguë) chez des patients traités (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2012). La demi-vie des ANP mesurés fluctue de quelques minutes à 40 heures et leurs caractéristiques physicochimiques varient également, notamment quant à leur stabilité à la température ambiante et à la lumière.

4.3.2 Mise au point de la méthode d'analyse

Le laboratoire du Centre de toxicologie du Québec (CTQ), à l'Institut national de santé publique du Québec, disposait déjà d'une méthode d'analyse sur frottis de surface (résumée à la section suivante). Cette méthode, basée sur la chromatographie en phase liquide à très haute performance couplée à la spectrométrie de masse, était déjà validée pour trois ANP, le cyclophosphamide, l'ifosfamide et le méthotrexate (Berruyer *et al.*, 2015). La validation de cette méthode d'analyse pour les sept ANP supplémentaires a été effectuée au laboratoire du CTQ, sous la supervision de Patrick Bélanger (responsable de la division développement du CTQ), selon les procédures et standards de qualité du laboratoire (Bienvenu *et al.*, 2017).

4.3.3 Méthode analytique

La méthode analytique a récemment été publiée par Chauchat *et al.* (2018). Elle diffère légèrement de la méthode utilisée précédemment (Roland, Caron et Bussières, 2017) pour le nombre de substances visées, mais aussi par la nature de la séparation chromatographique qui doit maintenant permettre de bien isoler par chromatographie des substances hydrophiles comme le 5-fluorouracile et la cytarabine (voir description à l'annexe B). En résumé, la quantification et la détection des ANP ont été effectuées par chromatographie en phase liquide à très haute performance couplée à la spectrométrie de masse (système Acquity UPLC® et spectromètre de masse en tandem Xevo TQ-S, Waters, Milford, MA, États-Unis). Une colonne C18 Acquity UPLC HSS T3 (2,1 x 100 mm, 1,8 µm; Waters, Milford, MA, États-Unis) a été utilisée, avec un gradient croissant de 2/98 acétonitrile/acide formique 0,1 % à 60/40 acétonitrile/acide formique 0,1 % sur trois minutes. Chaque prélèvement a été préparé en utilisant deux dilutions distinctes pour permettre la quantification de sept ANP (cyclophosphamide, ifosfamide, méthotrexate, cytarabine, gemcitabine, 5-fluorouracile et irinotécan) et la détection, sans quantification, de trois autres ANP (docétaxel, paclitaxel et vinorelbine).

Tableau 3. Caractéristiques physicochimiques des dix antinéoplasiques mesurés

Antinéoplasique	N° CAS ^(a,b)	Classification ATC ^(c)	CIRC ^(d)	Formule chimique et masse molaire ^(a,b)	Demi-vie d'élimination terminale ^(b,e,f,g)	Propriété ^(a,b,e,g)
Cyclophosphamide	50-18-0	L01AA01 : Alkylant, Moutarde azotée	Gr 1	C ₇ H ₁₅ Cl ₂ N ₂ O ₂ P (261 g/mol)	1,3 h à 16 h	<ul style="list-style-type: none"> • Photodégradable • Incompatible avec les agents oxydants forts • Solubilité dans l'eau : 40 g/L à 20 °C • S'hydrolyse en solution aqueuse à 30 °C • Point de fusion : 43 °C
Cytarabine	147-94-4	L01BC01 : Antimétabolite, antipyrimidique	-	C ₉ H ₁₃ N ₃ O ₅ (243 g/mol)	1 h à 3 h	<ul style="list-style-type: none"> • Incompatible avec les agents oxydants forts et d'autres antinéoplasiques comme le 5-fluorouracile • Instable, absorbe l'humidité à des températures <40 °C. • Solubilité dans l'eau : 1 000 g/L à 25 °C • Point de fusion : 212,5 °C
Docétaxel	114977-28-5	L01CD02 : Taxane	-	C ₄₃ H ₅₃ NO ₁₄ (808 g/mol)	11 h à 12 h	<ul style="list-style-type: none"> • Probablement photodégradable (protéger de la lumière) • Incompatible avec d'autres médicaments • Insoluble dans l'eau : 0,274 mg/L à 25 °C • Point de fusion : 232 °C
5-fluorouracile	51-21-8	L01BC02 : Antimétabolite, antipyrimidique	Gr 3	C ₄ H ₃ FN ₂ O ₂ (130 g/mol)	6 min à 20 min	<ul style="list-style-type: none"> • Photodégradable • Incompatible avec les agents oxydants, les bases fortes, les solutions de morphine et de levofolinate de calcium (apparition de précipités) et d'autres médicaments • Solubilité dans l'eau : 11,1 g/L à 22 °C • Point de fusion : 282 °C
Gemcitabine	95058-81-4	L01BC05 : Antimétabolite, antipyrimidique	-	C ₉ H ₁₁ F ₂ N ₃ O ₄ (263 g/mol)	42 min à 94 min	<ul style="list-style-type: none"> • Incompatible avec d'autres médicaments • Solubilité dans l'eau : 51,3 g/L à 25 °C
Ifosfamide	3778-73-2	L01AA06 : Alkylant, Moutarde azotée	Gr 3	C ₇ H ₁₅ Cl ₂ N ₂ O ₂ P (261 g/mol)	4 h à 16 h	<ul style="list-style-type: none"> • Incompatible avec les agents oxydants forts, les acides forts, les bases fortes • Solubilité dans l'eau : 100 g/L à 20 °C • Point de fusion : 40 °C

Antinéoplasique	N° CAS ^(a,b)	Classification ATC ^(c)	CIRC ^(d)	Formule chimique et masse molaire ^(a,b)	Demi-vie d'élimination terminale ^(b,e,f,g)	Propriété ^(a,b,e,g)
Irinotécan	97682-44-5 et 100286-90-6	L01XX19 : Autre antinéoplasique	-	C ₃₃ H ₃₈ N ₄ O ₆ (587 g/mol)	6 h à 12 h	<ul style="list-style-type: none"> • Photodégradable • Incompatible avec d'autres médicaments • Légèrement soluble dans l'eau • Point de fusion : 222 °C
Méthotrexate	59-05-2	L01BA01 / L04AX03 : Antimétabolite, antifolate / Immunosuppres- seur	Gr 3	C ₂₀ H ₂₂ N ₈ O ₅ (454 g/mol)	3 h à 17 h	<ul style="list-style-type: none"> • Probablement photodégradable (protéger de la lumière) • Possiblement incompatible avec d'autres médicaments • Solubilité dans l'eau : 2,6 g/L à 25 °C (pratiquement insoluble dans l'eau) • Point de fusion : 185 °C à 204 °C
Paclitaxel	33069-62-4	L01CD01 : Taxane	-	C ₄₇ H ₅₁ NO ₁₄ (854 g/mol)	6 h à 33 h	<ul style="list-style-type: none"> • Photodégradable • Incompatible avec d'autres médicaments et ne doit pas être préparé dans des récipients en chlorure de polyvinyle (PVC) • Insoluble dans l'eau • Point de fusion : 213-216 °C (décomposition)
Vinorelbine	71486-22-1	L01CA04 : Vinca-alkaloïde	-	C ₄₅ H ₅₄ N ₄ O ₈ (779 g/mol)	28 h à 44 h	<ul style="list-style-type: none"> • Photodégradable • Incompatible avec des solutions alcalines et d'autres médicaments • Insoluble dans l'eau : < 1 mg/L à 25 °C

^a Commission des normes de l'équité de la santé et de la sécurité du travail (2018)

^b U.S. National Library of Medicine (2019)

^c WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology et Norwegian Institute of Public Health (2018)

^d Centre international de recherche sur le cancer (2018)

^e Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (2018)

^f Institut national de la recherche scientifique (2017)

^g Ministère des Solidarités et de la Santé (2018)

ATC, anatomique, thérapeutique, pharmaceutique; CAS, Chemical Abstract Service;

CIRC, Centre international de recherche sur le cancer; Gr 1, cancérogène humain avéré; Gr 3, données insuffisantes.

4.4 Analyse statistique des résultats

En l'absence de valeurs limites d'exposition et afin d'identifier le plus de sites possiblement contaminés, les résultats sont présentés selon les limites de détection (plus basses) et non les limites de quantification, plus usuelles en hygiène du travail. Les résultats ont été exprimés en nanogrammes par millilitre d'éluatriat (ng/mL) et convertis en nanogrammes par centimètre carré (ng/cm²) selon l'aire de la surface frottée. Pour les frottis de mains, les résultats sont rapportés en nanogrammes par lingette et en ng/cm² en présumant une aire de 1046 cm² pour les hommes et de 861 cm² pour les femmes, selon des estimations de la surface moyenne des mains des Canadiens (Richardson et Stantec Consulting Ltd., 2013). Les résultats sont présentés en nombre et en proportion de prélèvements positifs (c'est-à-dire dans lesquels au moins un ANP a été mesuré au-dessus de la LD), et ce, par site de prélèvement et par département pour les surfaces et par département et type de personnel pour les mains.

Un indice global de contamination, libellé « charge totale en ANP », a été calculé en faisant la somme de l'ensemble des ANP détectés par prélèvement en ng/cm², puis des résultats plus spécifiques ont été présentés pour les ANP décelés dans plus de 25 % des prélèvements. Pour les statistiques descriptives, la LD de la charge totale en ANP est définie comme la LD la plus basse parmi celles des ANP quantifiés (celle du cyclophosphamide, soit 0,066 ng/mL d'éluatriat ou 0,0010 ng/cm² pour une aire de 600 cm²).

Dans toute campagne de prélèvement, on s'attend à obtenir un certain pourcentage de données sous la limite de détection. Or, un résultat sous la LD ne signifie pas qu'il n'y a pas de contamination, mais plutôt qu'une partie des prélèvements peut être contaminée, mais à faible concentration. De façon à mettre en valeur l'information associée à ces données, il a été recommandé d'imputer des valeurs suivant une distribution semblable à celle des données réelles mesurées, ici la distribution lognormale (Helsel, 2010). Pour ce faire, les valeurs inférieures à la limite de détection ont été imputées à l'aide du Tool 3 du site Expostats⁵ (Lavoué *et al.*, 2018), en utilisant un modèle bayésien (Huynh *et al.*, 2014) et un moteur de simulation de chaîne de Markov (dérivé d'une régression sur les statistiques d'ordre), après vérification que les valeurs mesurées suivaient une distribution log-normale par graphique quantile-quantile. Ces valeurs imputées ont ensuite été utilisées pour les calculs de statistiques descriptives des prélèvements. En l'absence de valeur limite d'exposition pour les mesures d'ANP par frottis de surface et pour permettre une comparaison avec les études publiées sur le sujet, les 75^e et 95^e percentiles des distributions de concentrations de chaque ANP ont été calculés.

Afin d'explorer les facteurs associés à la détection des ANP, une analyse multivariable a été effectuée par régression logistique sur le statut de prélèvement positif ou non, d'abord pour au moins un ANP, puis pour le cyclophosphamide (décelée en plus grande proportion). Les prémisses vérifiées afin de s'assurer de l'adéquation des modèles utilisés étaient l'indépendance des observations et des résidus, une relation linéaire entre les variables indépendantes et le logarithme de la variable dépendante, l'absence de multicollinéarité parfaite ou élevée, l'absence de valeurs extrêmes des résidus (limite > 2,58 ou < -2,58) et un échantillon adéquat pour les prédicteurs catégoriels (maximum de 20 % des cellules avec moins de six observations) (Stoltzfus, 2011). Les analyses statistiques ont été réalisées avec les logiciels

⁵ <http://www.expostats.ca/site/outils.html>

Microsoft Office Excel 2010 et SPSS (IBM Statistics pour Windows version 24.0, Armonk, NY, États-Unis).

4.5 Aspects éthiques et protection de la nature confidentielle des données

Une autorisation a été obtenue du comité d'éthique de la recherche (CÉR) d'un des CH participants agissant comme CÉR évaluateur pour les études multicentriques, de même que du CÉR en sciences et en santé de l'Université de Montréal. Ces autorisations englobaient la procédure de recrutement des participants, le formulaire d'information et de consentement et son contenu et l'accès de l'équipe de recherche aux différents départements de chaque CH.

5. RÉSULTATS

5.1 Validation de la méthode d'analyse

Les résultats de validation de la méthode d'analyse sont présentés au tableau 4 et montrent la robustesse de la méthode pour sept des dix ANP mesurés. Les paramètres testés pour vérifier la robustesse de la méthode sont : le type de tube utilisé (extraction), le type de flacon (injection dans le chromatographe), le volume de transfert final, le volume de phase mobile dans le flacon (injection) et le type de solvant dans le flacon (injection).

Tableau 4. Résultats de validation de la méthode d'analyse des dix antinéoplasiques

Médicament antinéoplasique	Répétabilité/précision (%)	Concentration testée pour précision (ng/mL)	% de récupération moyenne	Effet matrice global (%)	Linéarité (ng/mL)	Robustesse
Cyclophosphamide	7,8	0,5	115,5	114,8	LQ à 500	Robuste
Cytarabine	4,3	10,0	118,6	115,8	LQ à 500	Robuste
Docétaxel*	13,6	10,0	Non déterminé	Non déterminé	LQ à 200	Insuffisante
5-fluorouracile	7,5	10,0	100,9	103,1	LQ à 1000	Robuste
Gemcitabine	5,7	0,5	116,1	80,6	LQ à 500	Robuste
Ifosfamide	6,1	0,5	117,5	110,1	LQ à 500	Robuste
Irinotécan	3,2	0,5	104,4	89,7	LQ à 20	Robuste
Méthotrexate	6,5	0,5	101,9	110,7	LQ à 200	Robuste
Paclitaxel*	5,0	10,0	Non déterminé	Non déterminé	LQ à 200	Insuffisante
Vinorelbine*	6,8	0,5	82,7	188,9	LQ à 20	Insuffisante

Note : Les substances marquées d'un * ont démontré une performance insuffisante au cours de la validation, les résultats n'ont été communiqués que sous forme qualitative (présence/absence). La spécificité de la méthode est cependant suffisante pour permettre de distinguer de manière fiable les surfaces contaminées des surfaces négatives en utilisant la limite indiquée.

Les limites de détection (LD) et les limites de quantification (LQ) de la méthode ont été validées en fonction de la variance de mesures répétées du signal des ions quantificateurs d'un prélèvement contenant une quantité faible de chaque ANP (Taylor, 1987). Un prélèvement était considéré positif pour un médicament si la valeur était supérieure à la LD et si le rapport signal/bruit était égal ou supérieur à trois. Les LD et les LQ sont présentées au tableau 5. Les composés analysés sont stables lorsque conservés à 4 °C à l'abri de la lumière.

Tableau 5. Limites de détection et de quantification de la méthode d'analyse

Médicament antinéoplasique	Limite de détection (ng/mL)	Limite de quantification (ng/mL)	Limite de détection (ng/cm ²)**	Limite de quantification (ng/cm ²)**
Cyclophosphamide	0,066	0,18	0,0010	0,0033
Cytarabine	2,0	4,3	0,040	0,079
Docétaxel*	5,0	14,0	0,090	0,26
5-fluorouracile	2,3	7,5	0,040	0,14
Gemcitabine	0,22	0,22	0,0040	0,0040
Ifosfamide	0,31	0,31	0,0060	0,0060
Irinotécan	0,15	0,15	0,0030	0,0030
Méthotrexate	0,10	0,33	0,0020	0,0060
Paclitaxel*	2,0	6,5	0,040	0,12
Vinorelbine*	0,20	0,65	0,0040	0,012

* Les résultats de ces trois ANP ne sont présentés dans les résultats qu'en fonction de la détection (présence/absence)

** Les limites de détection et de quantification en ng/cm² réfèrent à une aire de 600 cm²

5.2 Contamination des surfaces

Un total de 212 prélèvements a été effectué sur 20 sites différents dans les trois départements visés de chaque CH, soit 96 dans l'un et 116 dans l'autre. Un total de 129 prélèvements (60,9 %) présentaient une concentration au-dessus du seuil de détection pour au moins un des ANP, alors que 112 prélèvements (52,8 %) ont montré une contamination au-dessus du seuil de quantification.

Comme le montre le tableau 6, tous les ANP présentaient un pourcentage de valeurs détectées inférieur à 50 %. Le cyclophosphamide vient en tête avec la plus grande proportion de prélèvements positifs (47 %), suivie de la gemcitabine (29 %). La cytarabine et le docétaxel ont été très peu détectés dans les prélèvements, respectivement 1,4 % et 0,5 %. La vinorelbine n'a été décelée dans aucun prélèvement. Lorsque la limite de quantification est utilisée comme seuil de positivité⁶, la proportion de résultats positifs est plus faible, comme attendu, avec 0,5 % à 35 % des prélèvements excédant cette limite (résultats descriptifs présentés à l'annexe C, tableau 14).

Les concentrations minimales et médianes ainsi que les 75^e percentiles étaient presque tous inférieurs à la limite de détection, ce qui est cohérent avec la faible proportion de valeurs détectées. Seuls les 75^e percentiles du cyclophosphamide et de la gemcitabine étaient au-

⁶ Lorsqu'une valeur limite d'exposition (VLE) existe pour une substance, la limite de quantification est préférée, car plus précise. En l'absence de VLE, la limite de détection est plus sensible.

dessus de la limite de détection. Le 95^e percentile a pu être chiffré pour tous les résultats quantitatifs sauf pour ceux de la cytarabine.

Les valeurs maximales variaient de 0,12 ng/cm² pour la cytarabine à 49 ng/cm² pour le 5-fluorouracile. Le cyclophosphamide, le méthotrexate et la gemcitabine présentaient les autres valeurs maximales les plus élevées. Parmi les concentrations maximales quantifiées, quatre ont été prélevées sur des planchers, les autres sites étant le panneau de commande d'une pompe à perfusion (cyclophosphamide), le couvercle d'une poubelle destinée aux déchets cytotoxiques (gemcitabine) et une poignée de porte (ifosfamide).

Parmi les trois ANP non quantifiés, deux ont été identifiés par le laboratoire comme étant présents : le docétaxel a été détecté dans un seul prélèvement (sur un plancher dans une clinique d'oncologie), alors que le paclitaxel l'a été dans 14 prélèvements (13 en clinique d'oncologie dont huit planchers).

Tableau 6. Résultats descriptifs des valeurs détectées et imputées^a pour dix antinéoplasiques (ensemble des sites de prélèvement)

Antinéoplasique	Nombre > LD (n = 212)	LD ^b (ng/cm ²)	% > LD	Concentration (ng/cm ²)				
				Min	Méd	75 ^e p	95 ^e p	Max
Résultats quantitatifs								
Cyclophosphamide	100	0,0010	47	<0,00036	<0,0049	0,0063	0,14	20,0
Cytarabine	3	0,040	1,4	<0,011	<0,037	<0,059	<0,15	0,12
5-Fluorouracile	35	0,040	17	<0,013	<0,042	<0,16	0,48	49,0
Gemcitabine	61	0,0040	29	<0,0012	<0,0061	0,0059	0,24	5,0
Ifosfamide	11	0,0060	5,2	<0,0017	<0,0057	<0,012	0,0031	0,15
Irinotécan	31	0,0030	15	<0,00083	<0,0028	<0,0082	0,048	3,6
Méthotrexate	23	0,0020	11	<0,00055	<0,0018	<0,0051	0,017	6,4
Résultats qualitatifs								
Docétaxel	1	0,090	0,5	Présence				<LD
Paclitaxel	14	0,040	6,6	Présence				<LD
Vinorelbine	0	0,0040	0	Pas de présence				<LD

75^e p et 95^e p, 75^e et 95^e percentiles; > LD, au-dessus de la limite de détection; Max, maximum; Méd, médiane; Min, minimum; ng/cm², nanogrammes par centimètre carré.

^a selon un modèle bayésien.

^b LD correspondant à une aire standard de 600 cm².

5.2.1 Contamination selon le département

Le tableau 7 présente les statistiques descriptives de la distribution des résultats obtenus par département, pour la charge totale en ANP (somme des concentrations de tous les ANP détectés). Les prélèvements effectués dans la clinique d'oncologie présentaient la plus grande proportion de frottis positifs pour au moins un ANP (67,5 % des frottis prélevés), ainsi que les plus hautes valeurs de médiane (0,016 ng/cm²), de 75^e percentile (0,27 ng/cm²), de 95^e percentile (5,0 ng/cm²) et de maximum (56 ng/cm²). L'unité d'hospitalisation comprend tout de même 56 % de prélèvements détectés avec un maximum atteignant 6,4 ng/cm². Cinquante pourcent des prélèvements de la pharmacie ont été détectés, avec un maximum de 1,1 ng/cm². Seuls deux prélèvements ont été effectués dans une salle d'entreposage des déchets cytotoxiques avant leur ramassage par une firme spécialisée; aucun ANP n'a été détecté sur la poignée de la porte de cette salle ou sur la porte elle-même.

Le tableau 8 présente les résultats descriptifs par département pour les deux ANP les plus détectés (cyclophosphamide et gemcitabine). La clinique demeure le département dans lequel ces ANP ont été le plus détectés, et ce, avec les maximas les plus élevés, soit 19,6 ng/cm² de cyclophosphamide sur le panneau de commande d'une pompe à perfusion et 5,0 ng/cm² de gemcitabine sur le couvercle d'une poubelle destinée aux déchets cytotoxiques. Dans les autres départements, les maximas étaient tous inférieurs à 1 ng/cm². La gemcitabine n'a été détectée dans aucun des prélèvements effectués à l'unité d'hospitalisation.

Tableau 7. Valeurs détectées et imputées selon un modèle bayésien par département, pour la charge totale en antinéoplasiques (ensemble des sites de prélèvement)

Département	Nombre de sites ^a	Nombre de prélèvements	Nombre > LD ^b	% > LD	Concentration (ng/cm ²)				
					Min	Méd	75 ^e p	95 ^e p	Max
Clinique	12	123	83	68	<0,00076	0,016	0,27	5,0	56
Unité d'hospitalisation	11	45	25	56	<0,00049	0,0030	0,019	0,32	6,4
Pharmacie	8	42	21	50	<0,00036	<0,0049	0,021	0,13	1,1
Entreposage	1	2	0	0	<0,0012	---	---	---	<0,0019
<i>Total</i>	<i>13</i>	<i>212</i>	<i>129</i>	<i>61</i>	<i><0,00036</i>	<i>0,0054</i>	<i>0,076</i>	<i>1,8</i>	<i>56</i>

75^e p et 95^e p, 75^e et 95^e percentiles; > LD, au-dessus de la limite de détection; Max, maximum; Méd, médiane; Min, minimum; ng/cm², nanogrammes par centimètre carré.

^a Nombre de sites sur lesquels au moins un prélèvement a été effectué sur les 13 sites standards.

^b LD la plus basse parmi les ANP quantifiés, soit celle du cyclophosphamide (entre 0,00040 et 0,0062 ng/cm², selon l'aire frottée).

Tableau 8. Valeurs détectées et imputées selon un modèle bayésien par département, pour le cyclophosphamide et la gemcitabine (ensemble des sites de prélèvement)

Département	Nombre de prélèvements > LD	% > LD	Concentration (ng/cm ²)				
			Min	Méd	75 ^e p	95 ^e p	Max
Cyclophosphamide^a							
Clinique (n = 123)	73	59	<0,00043	0,0025	0,0099	0,32	20
Unité d'hospitalisation (n = 45)	11	24	<0,00049	0,0013	0,0058	0,013	0,16
Pharmacie (n = 42)	16	38	<0,00036	<0,0047	0,0049	0,054	0,12
Gemcitabine^a							
Clinique (n = 123)	55	45	<0,0014	<0,016	0,025	0,45	5,0
Unité d'hospitalisation (n = 45)	0	0	<0,0016	<0,0040	<0,0049	<0,012	<0,021
Pharmacie (n = 42)	6	14	<0,0012	<0,0040	<0,016	0,010	0,81

75^e p et 95^e p, 75^e et 95^e percentiles; > LD, au-dessus de la limite de détection; Max, maximum; Méd, médiane; Min, minimum; ng/cm², nanogrammes par centimètre carré.

^a LD du cyclophosphamide = de 0,00040 à 0,0062 ng/cm², selon l'aire frottée; LD de la gemcitabine = 0,0012 à 0,021 ng/cm², selon l'aire frottée.

5.2.2 Contamination selon le site

Les sites sur lesquels au moins un ANP a été détecté sont classés dans la figure 2, selon leur pourcentage de prélèvements positifs. Huit des 13 groupes de sites présentent au moins 50 % de prélèvements décelés. Les sites les plus contaminés sont les planchers (93 %), les sièges de toilette (92 %), les récipients de transport d'ANP (88 %), les pourtours de lavabos (73 %), les couvercles de poubelle à déchets cytotoxiques (71 %), les surfaces en contact direct avec les patients (appui-bras de fauteuil et table attenante) (69 %) ainsi que le panneau de commande des pompes à perfusion (64 %). Il faut souligner que les huit prélèvements effectués sur les appui-bras de fauteuil étaient tous positifs pour au moins un ANP. Les proportions de contamination selon le site, stratifiées par département, sont présentées à l'annexe D (figure 6).

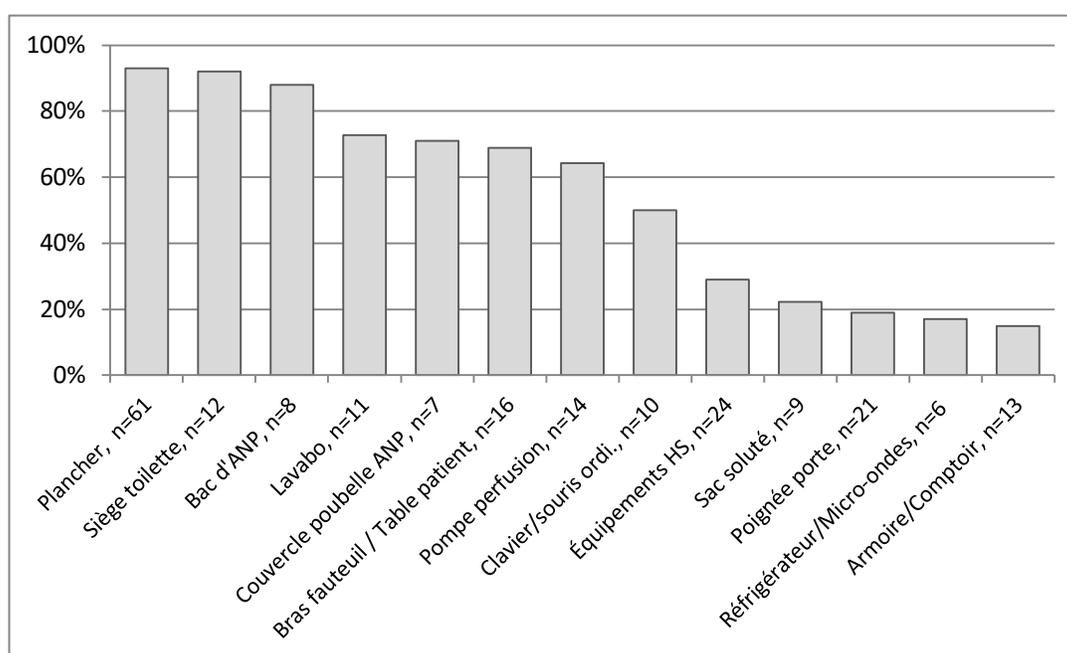


Figure 2. Proportion de prélèvements contaminés par au moins un ANP, selon le site (le nombre total de prélèvements par site est indiqué).

Plus de la moitié des prélèvements positifs comportaient un à deux ANP. Jusqu'à six ANP différents ont été trouvés sur deux frottis de planchers et jusqu'à cinq l'ont été sur un frottis de siège de toilette (figure 3). Quatre ANP ont pour leur part été mesurés sur deux frottis de couvercles de poubelle à déchets cytotoxiques et un frottis de lavabo. Les autres sites ne présentent jamais plus de trois ANP à la fois. Dans un CH, des frottis ont été effectués sur le clavier et la souris de cinq ordinateurs à la pharmacie et à la clinique d'oncologie. Trois des claviers et deux des souris étaient contaminés, tous avec un ANP, sauf une souris à la pharmacie oncologique sur laquelle deux ANP ont été décelés à des concentrations de 0,038 ng/cm² (cyclophosphamide) et de 0,045 ng/cm² (gemcitabine).

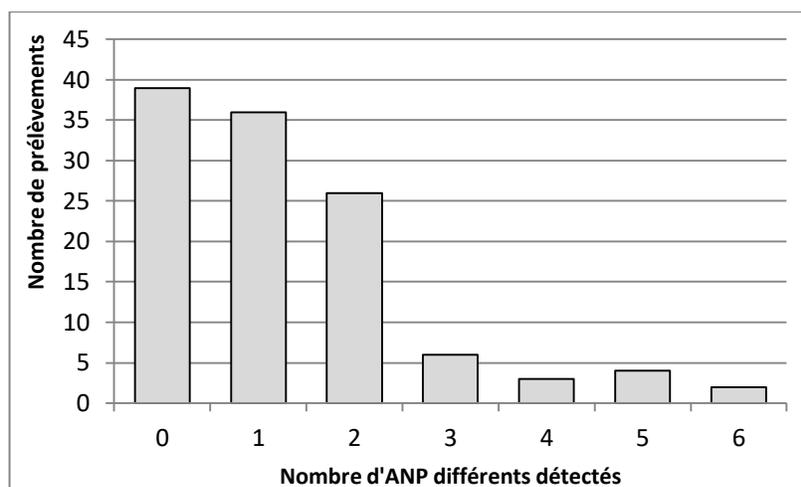


Figure 3. Nombre d'antineoplasiques différents détectés par prélèvement.

Les sites sur lesquels les frottis ont été négatifs (donc où aucun ANP n'a été détecté) en plus grande proportion sont les comptoirs et armoires (10/11 prélèvements négatifs); deux équipements utilisés en HS : le manche de la vadrouille ou du balai trapèze utilisés pour laver les planchers (pour le cyclophosphamide et le méthotrexate, deux prélèvements positifs sur neuf) et la poignée des chariots d'entretien du personnel HS (pour le 5-fluorouracile, un prélèvement positif sur huit). Finalement, quatre poignées de porte étaient contaminées sur 17 (23,5 %), dont trois poignées de porte de toilette dans une clinique (il faut noter ici l'aire restreinte à environ 120 cm², ce qui réduit la possibilité de détection).

La figure 4 présente les sites de prélèvement pour lesquels le cyclophosphamide a été détecté. Les sites avec plus de 60 % de prélèvements positifs sont les planchers (82 %), les sièges de toilette (75 %) et les surfaces en contact direct avec les patients (appui-bras de fauteuils et tables attenantes) (63 %). Mentionnons que tous les prélèvements sur les appui-bras de fauteuil (n = 8) étaient positifs pour le cyclophosphamide.

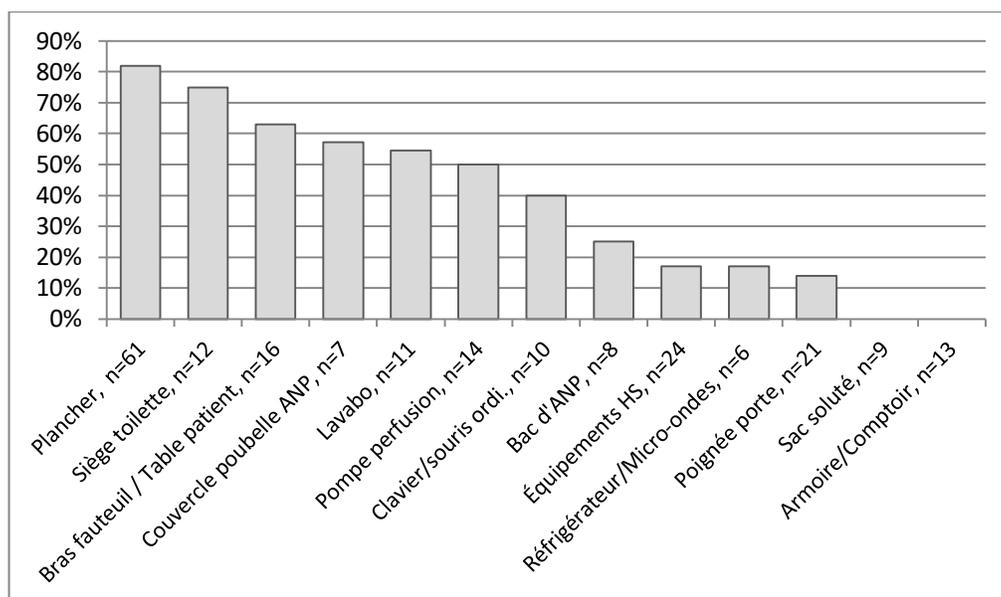


Figure 4. Proportion de prélèvements contaminés par le cyclophosphamide, selon le site (le nombre total de prélèvements par site est indiqué).

Les statistiques descriptives de la distribution des résultats obtenus par site, pour la charge totale en ANP, sont présentées au tableau 9 (les pourcentages de détection correspondent à ceux de la figure 2).

La médiane a pu être détectée pour sept des 13 sites et varie de 0,0037 ng/cm² (lavabos) à 2,2 ng/cm² (couvercles de poubelle de déchets cytotoxiques). Le 75^e percentile a été détecté pour neuf sites (entre 0,00093 ng/cm² sur les équipements d'HS et 6,0 ng/cm² sur les couvercles de poubelle à déchets cytotoxiques). Onze sites présentaient un 95^e percentile au-dessus de la limite de détection, variant de 0,015 ng/cm² (armoires et comptoirs) à 18 ng/cm² (couvercles de poubelle à déchets cytotoxiques). Finalement, les maximas, dont une valeur a pu être attribuée pour chacun des sites, variaient de 0,023 ng/cm² (poignée d'un réfrigérateur à la pharmacie) à 56 ng/cm² (plancher de salle de toilette à la clinique). Un couvercle de poubelle à déchets cytotoxiques ainsi que le panneau de commande d'une pompe à perfusion sont les sites qui ont enregistré les deux autres plus hauts maximas en matière de charge totale d'ANP.

Tableau 9. Valeurs détectées et imputées selon un modèle bayésien par site, pour la charge totale en ANP (ensemble des départements)

Site	Nombre de prélèvements	% > LD ^a	Concentration (ng/cm ²)				
			Min	Méd	75 ^e p	95 ^e p	Max
Plancher	61	93	<0,0012	0,032	0,43	1,8	56
Siège toilette	12	92	<0,0010	0,084	0,33	2,0	3,3
Bac d'ANP	8	88	<0,0012	0,049	0,074	0,70	1,1
Lavabo	11	73	<0,00071	0,0037	0,015	0,029	0,041
Couvercle poubelle ANP	7	71	<0,00036	2,2	6,0	18	23
Appuie-bras fauteuil/table patient	16	69	<0,00076	0,0061	0,024	0,069	0,23
Pompe à perfusion	14	64	<0,0025	0,040	0,62	15	20
Clavier/souris	10	50	<0,0012	<0,0034	0,0047	0,053	0,083
Équipement HS	24	29	<0,00086	<0,0014	0,00093	0,059	0,37
Sac soluté	9	22	Présence	---	---	---	0,26
Poignée de porte	21	19	<0,0047	<0,0047	<0,0049	0,20	0,21
Réfrigérateur/micro-ondes	6	17	<0,0012	<0,0014	<0,0019	<0,023	0,023
Armoire/ comptoir	13	15	<0,0012	<0,0012	<0,0012	0,015	0,037

75^e p et 95^e p, 75^e et 95^e percentiles; > LD, au-dessus de la limite de détection; Max, maximum; Méd, médiane; Min, minimum; ng/cm², nanogrammes par centimètre carré.

^a LD la plus basse parmi les ANP quantifiés, soit celle du cyclophosphamide (entre 0,0004 et 0,0062 ng/cm², selon l'aire frottée).

Le tableau 10 présente les résultats descriptifs par site pour le cyclophosphamide et la gemcitabine. Les sites les plus contaminés pour ces deux ANP sont les planchers, les sièges de toilette et les couvercles de poubelle à déchets cytotoxiques, les lavabos (55 %) et les panneaux de commande de pompes à perfusion (50 %). Pour le cyclophosphamide, s'ajoutent les appuie-bras de fauteuil et les tables de patients, et pour la gemcitabine, les récipients destinés au transport des ANP.

Tableau 10. Valeurs détectées et imputées selon un modèle bayésien par site, pour le cyclophosphamide et la gemcitabine (ensemble des départements)

Sites	Nombre de prélèvements	% > LD ^a	Concentration (ng/cm ²)				
			Min	Méd	75 ^e p	95 ^e p	Max
Cyclophosphamide							
Plancher	61	82	<0,0012	0,0059	0,037	0,38	2,0
Siège de toilette	12	75	<0,00053	0,0036	0,0067	0,087	0,13
Bac d'ANP	8	25	<0,0011	<0,0012	<0,0015	0,075	0,12
Lavabo	11	55	<0,00043	0,0022	0,0041	0,0051	0,0051
Couvercle de poubelle ANP	7	57	<0,00036	0,0029	0,027	0,42	0,60
Appuie-bras fauteuil/table	16	63	<0,00048	0,0020	0,0063	0,011	0,014
Pompe à perfusion	14	50	<0,0025	<0,0036	0,019	6,0	20
Clavier/souris	10	40	<0,0012	<0,0034	0,0047	0,031	0,038
Équipements HS	24	17	<0,00063	<0,0012	<0,0016	0,0025	0,0045
Sac soluté	9	0	<0,00049	0,0030	<0,0032	0,0033	0,0035
Poignée de porte	21	14	<0,0047	<0,0047	<0,0049	0,050	0,21
Réfrigérateur/micro-ondes	6	17	<0,0012	<0,0014	<0,0019	<0,018	0,018
Armoire/comptoir	13	0	<0,0012	<0,0012	<0,0012	<0,0012	<0,0012
Gemcitabine							
Plancher	61	56	<0,0040	0,0086	0,027	0,32	1,6
Siège de toilette	12	50	<0,0018	<0,0042	0,012	0,10	0,21
Bac d'ANP	8	37	<0,0039	<0,0050	0,0057	0,49	0,81
Lavabo	11	18	<0,0014	<0,0050	<0,0052	0,0021	0,0023
Couvercle de poubelle ANP	7	57	<0,0012	0,47	3,4	4,6	5,0
Appuie-bras fauteuil/table	16	25	<0,0016	<0,0031	<0,0031	0,057	0,23
Pompe à perfusion	14	21	<0,0084	<0,012	<0,012	0,098	0,21
Clavier/souris	10	20	<0,0040	<0,011	<0,011	0,024	0,045
Équipement HS	24	8,3	<0,0021	<0,0037	<0,0046	0,011	0,059
Sac soluté	9	11	<0,0016	<0,010	<0,011	<0,26	0,26
Poignée de porte	21	0	<0,016	<0,016	<0,016	<0,016	<0,021
Réfrigérateur/micro-ondes	6	0	<0,0032	<0,0045	<0,0055	0,0065	0,0065
Armoire/comptoir	13	0	<0,0040	<0,0040	<0,0040	<0,0040	<0,0040

75^e p et 95^e p, 75^e et 95^e percentiles; > LD, au-dessus de la limite de détection; Max, maximum; Méd, médiane; Min, minimum; ng/cm², nanogrammes par centimètre carré.

^a LD du cyclophosphamide = de 0,00040 à 0,0062 ng/cm², selon l'aire frottée; LD de la gemcitabine = 0,0012 à 0,021 ng/cm², selon l'aire frottée

La médiane a pu être établie pour six sites sur treize pour le cyclophosphamide, allant de 0,0020 ng/cm² (appui-bras de fauteuil/tables de patient) à 0,0059 ng/cm² (planchers) et sur deux sites pour la gemcitabine (0,0086 ng/cm² sur les planchers et 0,47 ng/cm² sur les couvercles de poubelle à déchets cytotoxiques) (tableau 10).

Le 75^e percentile était au-dessus de la limite de détection sur sept des treize sites pour le cyclophosphamide (entre 0,0041 ng/cm² sur les lavabos et 0,037 ng/cm² sur les planchers) et sur quatre sites pour la gemcitabine (entre 0,0057 ng/cm² sur les récipients de transport des ANP et 3,4 ng/cm² sur les couvercles de poubelle à déchets cytotoxiques).

En ce qui concerne le 95^e percentile, il était au-dessus de la limite de détection sur 11 sites pour le cyclophosphamide (de 0,0025 ng/cm² sur un équipement d'HS à 6,0 ng/cm² sur un panneau de commande de pompe à perfusion) et sur dix sites pour la gemcitabine (de 0,0021 ng/cm² sur un lavabo à 4,6 ng/cm² sur le couvercle d'une poubelle à déchets cytotoxiques).

Finalement, les maximas étaient supérieurs à la limite de détection sur 12 sites pour le cyclophosphamide (de 0,0035 ng/cm² sur un sac de soluté à 20 ng/cm² sur un panneau de commande de pompe à perfusion) et sur 11 sites pour la gemcitabine (de 0,0023 ng/cm² sur un lavabo à 5,0 ng/cm² sur le couvercle d'une poubelle à déchets cytotoxiques).

5.2.3 Facteurs associés à la détection des ANP

Selon les résultats déjà présentés, le site et le département dans lesquels le prélèvement a été effectué semblent les facteurs les plus associés à la contamination par un ANP. Cela est confirmé par la régression logistique suivante.

Après exclusion de quelques variables corrélées entre elles (comme la porosité et le matériau des surfaces), le modèle de régression logistique le plus complet exploré pour prédire la positivité des prélèvements ne comportait que quatre variables : l'hôpital, le jour de la semaine, le département et le site de prélèvement. Le tableau 11 présente le modèle le plus simple qui permet le mieux de classer les prélèvements positifs et négatifs (variable dépendante); on y constate qu'à elle seule la variable « site de prélèvement » permet de classer correctement 87,6 % des prélèvements positifs. Les autres modèles avec ces quatre variables indépendantes sont présentés à l'annexe E (tableau 15).

Les sites comportant la plus grande probabilité d'être contaminés étaient donc les planchers et les sièges de toilette, suivis des récipients de transport des ANP, des lavabos, des couvercles de poubelle à déchets cytotoxiques, des appui-bras de fauteuil et tables des patients et des panneaux de commande des pompes à perfusion.

Tableau 11. Résultats du modèle de régression logistique permettant de prédire la détection d'ANP

	B	Écart-type	Signification	Exp (B)	IC 95 %
Comptoir/Armoire	Référence				
Poignée porte	0,258	0,949	0,786	1,29	0,20 - 8,31
Plancher	4,362	0,927	0,000	78,38	12,75 - 481,77
Pompe perfusion	2,293	0,950	0,016	9,90	1,54 - 63,69
Sac soluté	0,452	1,111	0,684	1,57	0,18 - 13,86
Lavabo	2,686	1,024	0,009	14,67	1,97 - 109,20
Fauteuil/table	2,493	0,939	0,008	12,10	1,92 - 76,23
Poubelle	2,621	1,136	0,021	13,75	1,48 - 127,47
Siège toilette	4,103	1,297	0,002	60,50	4,76 - 768,49
Réceptacle ANP	3,651	1,317	0,006	38,50	2,92 - 508,46
Équipement HS	0,817	0,890	0,359	2,27	0,40 - 12,97
Clavier/souris	1,705	0,995	0,087	5,50	0,78 - 38,70
Réfrigérateur/micro-ondes	0,095	1,338	0,943	1,10	0,08 - 15,15
Constante	-1,705	0,769	0,027	0,18	

-2 Log de vraisemblance initial : 283,833/du modèle : 191,223
R² de Nagelkerke : 0,480
Test Hosmer-Lemeshow : p = 1,000
Exactitude de classement des prélèvements : positif : 87,6 %; négatif : 68,7%; global : 80,2 %
IC : intervalle de confiance

5.3 Contamination des mains du personnel

Au total, 44 prélèvements ont été effectués sur les mains de 39 membres du personnel (17 personnes dans un CH et 22 dans l'autre). Sur le total des prélèvements, 8 étaient contaminés (18,2 % des prélèvements, 20,5 % du personnel), dont 6 sur les mains de personnel infirmier (voir sous-section 5.3.2). Les travailleurs ont accepté de bonne grâce de participer, mais le temps dont ils disposaient pour le faire était limité par les exigences de leurs tâches, notamment dans les cliniques d'oncologie.

La majorité des participants étaient des femmes (82 %), surtout des infirmières et du personnel de pharmacie. Le personnel HS est presque à parité homme-femme dans la présente étude (55 % de femmes). Plus de la moitié des participants étaient répartis dans deux principaux groupes d'âge, soit les 26 à 35 ans (28 %) ainsi que les 46 à 55 ans (26 %). En ce qui concerne les années d'expérience au poste, environ 70 % du personnel aux soins et à la pharmacie cumulaient moins de cinq années d'expérience en oncologie, et ce pourcentage atteignait 89 % pour le personnel d'hygiène et de salubrité, la majorité ayant moins d'un an d'expérience.

5.3.1 Moyens de maîtrise de l'exposition

Le tableau 12 résume les réponses données par les participants au moment des prélèvements sur leurs mains. La presque totalité (90 %) du personnel soignant et du personnel de pharmacie ont rapporté avoir reçu une formation liée aux ANP alors que seules deux personnes sur les neuf employés d'HS disaient l'avoir reçue. Ces derniers mentionnent qu'ils n'ont pas de contact direct avec les ANP, contrairement à 90 % du personnel soignant et du personnel de pharmacie. Le port de gants est généralisé aux soins et dans le service HS (100 %) et ne l'est pas entièrement dans la pharmacie (79 %), où une partie du personnel ne les porte que pour effectuer certaines tâches. Dans les deux CH, la préparation des ANP à la pharmacie se fait dans une enceinte de sécurité biologique (salle stérile avec hotte à flux laminaire); les personnes y travaillant portent un bonnet, un masque, des lunettes protectrices ou un écran facial, une blouse jetable, deux paires de gants et des couvre-chaussures. Le personnel HS ne porte jamais de blouse protectrice, sauf lorsqu'ils pénètrent dans la salle stérile où ils portent en plus de la blouse, une paire de gants et des couvre-chaussures. À l'extérieur de la salle stérile cependant, le port d'une blouse de même que le port de lunettes de protection restent marginaux partout (21 %). Cependant, la majorité du personnel infirmier porte une blouse et des gants pour la préparation, l'installation et le retrait des solutés. Pour se laver les mains, les travailleurs préfèrent généralement l'utilisation de savon et d'eau (49 %), quelquefois combiné avec de l'alcool (36 %). Le nettoyage combiné est utilisé davantage par le personnel de pharmacie (57 %), et le savon et l'eau (67 %), par le personnel HS. La majorité du personnel soignant s'était lavé les mains dans les 30 minutes précédant le frottis et avait changé ses gants dans les 10 minutes précédentes (87 % et 69 % respectivement). Le personnel HS avait pour sa part lavé ses mains et changé ses gants dans les mêmes délais dans une proportion moindre (56 %). Finalement, environ 70 % du personnel de pharmacie avait généralement lavé ses mains depuis plus de 30 minutes et changé ses gants depuis plus de 10 minutes.

Tableau 12. Caractéristiques des participants et de leurs habitudes de travail

Personnel Nombre	Contact direct ANP Nombre (%)	Formation liée aux ANP ^d Nombre (%)	EPI Nombre (%)			Nettoyage des mains Nombre (%)			Actions prises avant le prélèvement sur les mains Nombre (%)	
			Gants	Vêtement protecteur	Lunettes	Alcool	Eau, savon	Eau, savon et alcool	Lavage	Changement de gants
Hygiène et salubrité, n = 9 ^a	0 (0)	2	9 (100)	0 (0)	0 (0)	2 (22)	6 (67)	1 (11)	4 (44)	4 (44)
Infirmier, n = 16 ^b	14 (88)	14	16 (100)	4 (25)	2 (13)	4 (25)	7 (44)	5 (31)	2 (13)	5 (31)
Pharmacie, n = 14 ^c	13 (93)	13	11 (79)	4 (29)	7 (50)	0 (0)	6 (43)	8 (57)	10 (71)	11 (79)
<i>Total,</i> n = 39	27 (69)	29 (81)	36 (92)	8 (21)	9 (23)	6 (15)	19 (49)	14 (36)	16 (41)	20 (51)

^a Données manquantes pour la formation (n = 1)

^b Données manquantes pour l'âge (n = 2), l'ancienneté (n = 1) et la formation (n = 2)

^c Données manquantes pour l'âge (n = 1)

^d Travailleurs ayant rapporté avoir reçu une formation liée aux ANP

5.3.2 Mesure des antinéoplasiques

Dans chaque CH, le nombre de personnel HS était beaucoup plus petit que le nombre de personnel soignant ou de pharmacie (tableau 13). Certains de ces travailleurs avaient eu plus d'un prélèvement, la même journée ou lors de la deuxième visite au CH. Seuls huit prélèvements sur les mains étaient positifs pour au moins un ANP, dont six sur les mains du personnel infirmier (quatre à l'unité d'hospitalisation et deux à la clinique). Au moins un ANP a été détecté sur les mains d'un membre du personnel HS (attitré à une unité d'hospitalisation) et d'un membre du personnel de pharmacie. Cinq de ces personnes n'avaient lavé leurs mains qu'avec de l'alcool en gel avant le frottis, alors que les trois autres avaient utilisé de l'eau et du savon.

Tableau 13. Résultats des prélèvements de mains contaminés par au moins un antinéoplasique

Type de personnel	Nombre de personnes		Nombre de prélèvements		Antinéoplasique et concentration mesurée	
	Total	N positif (%)	Total	N positif (%)	Min.-max.	Moyenne
Personnel d'hygiène et de salubrité	9	1 (11)	12	1 (8,3)	Cyclo : 0,99 ng/lingette (0,0011 ng/cm ²)	-
Personnel infirmier	16	6 (38)	18	6 (33)	- Cyclo : 0,79-1,8 ng/lingette (0,00080-0,0021 ng/cm ²) - 5-FU : 595 ng/lingette (0,57 ng/cm ²) - Métho : 1,8-19 ng/lingette (0,0021-0,018 ng/cm ²)	1,3 ng/lingette (0,0016 ng/cm ²) - 7,9 ng/lingette (0,0082 ng/cm ²)
Personnel de pharmacie	14	1 (7,1)	14	1 (7,1)	Métho : 66 ng/lingette (0,077 ng/cm ²)	-
Total	39	8 (21)	44	8 (18)		

Cyclo, cyclophosphamide; 5-FU, 5-fluorouracile; métho, méthotrexate; min., minimum; max. maximum; N, nombre; ng, nanogrammes; cm², centimètre carré.

Les ANP trouvés sur les mains sont le méthotrexate, le cyclophosphamide et le 5-fluorouracile (respectivement sur 5, 4 et 1 frottis de mains) (figure 5). Deux prélèvements effectués sur du personnel infirmier présentaient des concentrations mesurables de deux ANP (le cyclophosphamide et le 5-fluorouracile dans une clinique et le cyclophosphamide et le méthotrexate dans une unité d'hospitalisation). Tous les travailleurs dont les frottis de mains étaient positifs portaient des gants lors du traitement donné avant le prélèvement.

Les concentrations maximales mesurées par lingette et rapportées par cm² d'aire frottée ont été trouvées sur les mains d'un membre du personnel infirmier d'une clinique d'oncologie pour le 5-fluorouracile (595 ng) (tableau 13). Il faut souligner que sur six infirmières ayant des frottis

positifs, cinq travaillaient dans le CH où l'amorçage se fait par le personnel infirmier, dont quatre sur l'unité d'hospitalisation. Bien que les données recueillies ne permettent pas d'identifier la tâche exacte associée à la contamination des mains, la réponse à une question quant aux ANP manipulés durant la journée laisse entrevoir, en présumant l'absence d'erreurs de rappel de la part du personnel, la possibilité d'une contamination indirecte. En effet, on a retrouvé sur les mains de trois des six membres du personnel infirmier dont les mains étaient contaminées, des concentrations mesurables d'ANP qu'ils n'avaient pas mentionné avoir manipulé durant la journée. De plus, sur l'unité d'hospitalisation où un membre du personnel HS présentait une contamination au cyclophosphamide, seuls les planchers étaient positifs pour cet ANP, alors que les manches du balai et les poignées du chariot HS (classés sous « Équipement HS ») étaient tous négatifs, et que le seau de bandeaux sales n'était positif que pour le méthotrexate.

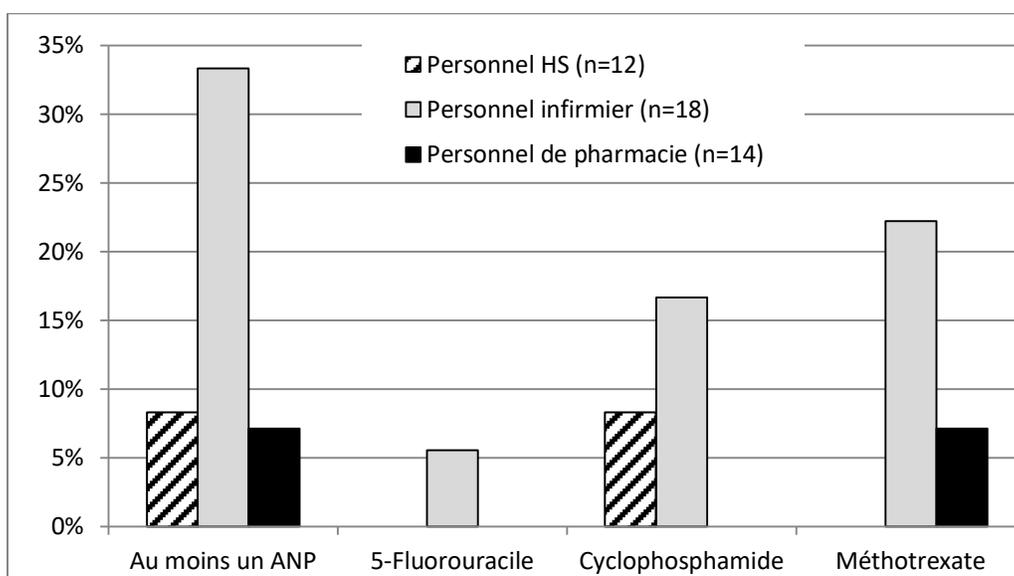


Figure 5. Proportion de prélèvements de mains contaminés par au moins un antinéoplasique et selon les antinéoplasiques détectés.

5.3.3 Faisabilité de la mesure de contamination sur les mains

Le nombre restreint de prélèvements prévus et l'obligation de ne pas déranger les activités normales de soins ont fortement influencé nos critères d'évaluation de la faisabilité des prélèvements sur les mains. Tout le personnel HS au travail durant chacune de nos journées de prélèvement a accepté de participer (n = 9). À la pharmacie et à la clinique d'oncologie, on a demandé à des volontaires de se manifester et nous avons dû limiter le nombre de participants. Quant à l'unité d'hospitalisation, seul le personnel ayant manipulé directement des ANP durant la journée a été approché. Aucun des participants n'a manifesté de réticences à permettre un prélèvement sur leurs mains.

Quant à la faisabilité analytique, c'est-à-dire la capacité du laboratoire à détecter des quantités mesurables d'ANP sur les lingettes de prélèvement, elle a été montrée pour au moins trois des ANP, dont deux parmi les ANP utilisés en plus grande quantité dans les deux CH (tableau 1, cyclophosphamide et 5-fluorouracile) et un ANP peu soluble à l'eau (méthotrexate). Pour les autres ANP, il est impossible de savoir si la méthode analytique était suffisamment sensible.

6. DISCUSSION

6.1 Résumé des résultats

Cette étude pilote avait pour but d'étudier la contamination des surfaces régulièrement touchées lors de tâches d'hygiène et de salubrité par des médicaments antinéoplasiques et d'explorer la faisabilité de mesurer cette contamination directement sur les mains des travailleurs notamment sur le plan de la faisabilité analytique et de l'acceptabilité par les travailleurs. Pour ce faire, la méthode analytique utilisée au CTQ a été validée afin de pouvoir mesurer sept médicaments supplémentaires aux trois qui étaient évalués précédemment (Janes *et al.*, 2015), suivant la recommandation de plusieurs auteurs d'augmenter le nombre d'ANP mesurés (Turci et Minoia, 2006).

Au total, au moins un ANP a été décelé sur 61 % des 212 prélèvements effectués sur les surfaces. Le cyclophosphamide et la gemcitabine étaient le plus souvent identifiés, suivis par le 5-fluorouracile et l'irinotécan. Les concentrations les plus élevées ont été observées dans les cliniques d'oncologie pour cinq ANP : le 5-fluorouracile et l'irinotécan sur le plancher de salles de toilettes; le cyclophosphamide sur le panneau de commande d'une pompe à perfusion intraveineuse; la gemcitabine sur un couvercle de poubelle à déchets cytotoxiques et l'ifosfamide sur une poignée de porte. Le plancher des chambres de patient présentait les concentrations les plus élevées de cytarabine et de méthotrexate. Les frottis sur les mains ont montré la présence d'ANP chez huit des 39 participants (20,8 % des personnes et 18,2 % des 44 prélèvements), dont six chez du personnel infirmier.

La participation des travailleurs a montré qu'ils acceptaient sans réticence de permettre un frottis de leurs mains pour vérifier une contamination éventuelle, en autant que cela n'interfère pas avec leurs activités de travail. Quant à la faisabilité analytique d'évaluer la contamination des mains par frottis, elle a pu être vérifiée pour trois ANP mesurés, soit le cyclophosphamide, le méthotrexate et le 5-fluorouracile.

6.2 Antinéoplasiques évalués

Parmi les dix ANP évalués, les quatre utilisés en plus grande quantité (plus de 500 grammes par an) par les CH étaient le 5-fluorouracile, la gemcitabine, le cyclophosphamide et la cytarabine. Parmi les ANP quantifiés sur les surfaces, le cyclophosphamide a été détecté dans 47 % des prélèvements, suivi par la gemcitabine (29 %), le 5-fluorouracile (17 %) et l'irinotécan (15 %). Seuls trois prélèvements ont été positifs pour la cytarabine. Plusieurs auteurs ont rapporté une proportion de cyclophosphamide détectée plus élevée que les autres ANP, souvent en plus forte concentration aussi, sur des surfaces de prélèvement dans des pharmacies et des zones de soins en milieu hospitalier (Connor *et al.*, 2010; Kiffmeyer *et al.*, 2013; Sottani *et al.*, 2012).

6.2.1 Départements

Dans la présente étude, une plus grande proportion de prélèvements étaient contaminés dans la clinique d'oncologie (68 %) que dans l'unité d'hospitalisation (56 %) ou à la pharmacie (50 %). De plus, les concentrations mesurées en charge totale d'ANP montrent le même ordre de contamination, les plus fortes concentrations se trouvant dans la clinique et les plus faibles dans la pharmacie, malgré que la pharmacie soit l'endroit où le nombre de préparations et les quantités d'ANP manipulées sont les plus élevées (tableau 7). La comparaison de pourcentages rapportés dans la littérature est délicate, car les sites de prélèvements varient beaucoup entre les études. Par exemple, les résultats du programme de surveillance de la contamination de surface de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP) ont rapporté pour le Québec et le Canada une proportion de sites contaminés à la pharmacie assez semblable à celle des lieux de soins (clinique ou unité) (Berruyer *et al.*, 2015; Bussieres *et al.*, 2012; Chauchat *et al.*, 2018; Janes *et al.*, 2015; Merger *et al.*, 2014). Cependant, d'autres auteurs ont rapporté plus de contamination, en proportion et en concentration mesurée, à la pharmacie (Connor *et al.*, 2010; Hon *et al.*, 2013; Sottani *et al.*, 2012). Il faut souligner que les deux CH participant à la présente étude font partie des hôpitaux effectuant une surveillance de la contamination de surface de l'URPP et que les responsables et les travailleurs sont sensibilisés aux possibilités de contamination par les ANP, ce qui peut expliquer des concentrations moyennes plus faibles que dans d'autres études (Connor *et al.*, 2010; Sottani *et al.*, 2012).

6.2.2 Sites

Ensemble des prélèvements

Parmi les sites pour lesquels au moins la moitié des prélèvements étaient contaminés (par un ANP ou plus), plusieurs avaient déjà été soulignés lors d'études précédentes ayant porté sur les espaces de pharmacie et de soins aux patients. Il s'agit notamment des planchers, des appuie-bras de fauteuil et des tables de patients à la clinique d'oncologie, des sièges de toilette, des récipients de transport d'ANP, des lavabos, des couvercles de poubelle de déchets cytotoxiques, et de panneaux de commande des pompes à perfusion (Chauchat *et al.*, 2018; Connor *et al.*, 2010; Fransman *et al.*, 2005; Hedmer et Wohlfart, 2012; Kopp, Schierl et Nowak, 2013; Sottani *et al.*, 2012). Certains auteurs ont également rapporté la contamination de quelques claviers et souris d'ordinateurs utilisés à la pharmacie ou à la clinique d'oncologie (Hon *et al.*, 2013; Lee *et al.*, 2007; Ndaw, Robert, Ricolfi, Denis et Marsan, 2018).

Les concentrations trouvées sur ces différents sites varient beaucoup selon les quantités respectives d'ANP utilisés dans les départements étudiés et des seuils de détection des méthodes analytiques. La majorité des études rapportent des médianes ou des moyennes arithmétiques ou géométriques plus élevées pour le cyclophosphamide, le 5-fluorouracile et l'ifosfamide (Connor *et al.*, 2010; Dal Bello *et al.*, 2016; Hon *et al.*, 2013; Kopp *et al.*, 2013; Ramphal, Bains, Vaillancourt, Osmond et Barrowman, 2014), en général du même ordre de grandeur que celles trouvées dans la présente étude. Les quelques études ayant mesuré la gemcitabine rapportent également des concentrations élevées, en particulier sur les planchers (Kopp *et al.*, 2013) et sur le panneau de commande d'une pompe à perfusion (Lee *et al.*, 2007). Dans la présente étude, plus de la moitié des planchers, des couvercles de poubelle à déchets cytotoxiques, des sièges de toilette et des récipients à ANP étaient contaminés, les concentrations les plus élevées étant mesurées sur les couvercles de poubelle à déchets cytotoxiques.

Sites selon le type de personnel

Dans la présente étude, les prélèvements ont été effectués majoritairement sur des surfaces avec lesquelles le personnel HS est régulièrement en contact direct ou indirect par l'intermédiaire de l'équipement de nettoyage (linges, bandeaux). Les planchers, les sièges de toilette et les lavabos des patients, les poubelles à déchets cytotoxiques sont parmi les sites les plus contaminés sur le plan des proportions de prélèvements positifs, de concentrations mesurées et du nombre d'ANP trouvés sur le même frottis. Les concentrations les plus élevées de cinq des sept ANP quantifiés ont été trouvées sur un de ces sites, alors que trois de ces sites sont associés aux concentrations les plus élevées des quantités totales d'ANP. À la connaissance des auteurs, aucune étude n'a mis l'accent sur la contamination de surfaces touchées par le personnel HS, mais plusieurs ont rapporté des données sur la contamination importante des planchers (Connor *et al.*, 2010; Hedmer, Hoglund, Cavallin-Stahl, Albin et Jonsson, 2008; Yoshida *et al.*, 2011), et quelques-unes sur celle des sièges de toilette et des couvercles de poubelle à déchets cytotoxiques (Fransman *et al.*, 2005; Hedmer et Wohlfart, 2012; Kopp *et al.*, 2013). Fransman *et al.* (2005) ont présenté leurs résultats en fonction des tâches effectuées; ils rapportent qu'entre 36 et 94 % des prélèvements sur le siège de toilette (après nettoyage), le manche de la vadrouille, le linge de nettoyage et l'eau de lavage des surfaces étaient contaminés par le cyclophosphamide.

Une étude française sur l'exposition professionnelle des travailleurs de la santé aux médicaments antinéoplasiques, menée par l'Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS), a traité entre autres de l'exposition des agents de service hospitalier, une appellation d'emploi correspondant à celle du personnel HS. L'étude a mis en évidence que la moitié de ces travailleurs montrait des concentrations urinaires mesurables d'au moins un de quatre ANP (cyclophosphamide, ifosfamide, méthotrexate et métabolite du 5-fluorouracile), objectivant ainsi leur exposition (Ndaw, Denis, Marsan, Rémy et Robert, 2018).

Plusieurs sites touchés par le personnel infirmier se sont révélés contaminés, particulièrement les appuie-bras de fauteuil des patients à la clinique d'oncologie, tous contaminés, mais à des concentrations relativement faibles (somme de tous les ANP = 0,23 ng/cm²), et neuf des 14 panneaux de commande des pompes à perfusion (64 %), dont la plus haute concentration de cyclophosphamide (20 ng/cm²). La contamination de ces deux sites est rapportée par les quelques auteurs qui y ont fait des prélèvements (Chauchat *et al.*, 2018; Dal Bello *et al.*, 2016; Dugheri *et al.*, 2018; Hedmer et Wohlfart, 2012; Kopp *et al.*, 2013). L'utilisation d'alèses jetables plastifiées sur les appuie-bras des fauteuils et le nettoyage rapide des appuie-bras, entre chaque patient, à l'aide d'une lingette (imbibée d'une solution d'alcool avec ou sans autres composés antimicrobiens) n'ont pas empêché la contamination, ce qui soulève des questions sur les techniques de travail et l'efficacité de désactivation des ANP des solutions employées pour le nettoyage. À ce sujet, Hon, Chua, Danyluk et Astrakianakis (2014) mentionnent que les méthodes de nettoyage utilisées en milieu hospitalier semblent provenir de protocoles de lutte contre l'infection plutôt que d'études de désactivation des ANP.

Plusieurs sites réservés au personnel de la pharmacie présentent un potentiel important d'exposition professionnelle, notamment dans la salle blanche de préparation des ANP. Le port d'équipement de protection individuelle et les techniques de travail utilisées expliquent probablement en partie le fait que les concentrations les plus élevées trouvées sur le plancher devant la hotte de la salle blanche sont en général à peine au-dessus du seuil de détection.

Parmi les sites peu contaminés, il faut souligner deux équipements utilisés en HS : le manche de la vadrouille ou du balai trapèze utilisés pour laver les planchers (pour le cyclophosphamide et le méthotrexate, deux prélèvements positifs sur neuf) et la poignée des chariots d'entretien du personnel HS (pour le 5-fluorouracile, un prélèvement positif sur huit). L'équipe de recherche n'a pas repéré d'étude ayant rapporté des données sur ces sites de prélèvement. Les divers produits de nettoyage utilisés et la surface en plastique rigide antidérapant et légèrement rugueux de la poignée des chariots d'entretien pourraient en partie expliquer ce résultat. Seulement un comptoir de préparation d'ANP en mélamine dans une unité d'hospitalisation (11 prélèvements) montrait une concentration de méthotrexate d'environ 1,5 fois la valeur limite de détection. Finalement, quatre poignées de porte étaient contaminées sur 17 (23,5 %), dont trois poignées de porte de toilette dans une des cliniques d'oncologie. Plusieurs études rapportent des pourcentages de contamination sur les comptoirs de préparation ou de vérification d'ANP et sur les poignées de portes allant de 10 à 20 % (Connor *et al.*, 2010; Dugheri *et al.*, 2018).

6.3 Potentiel d'exposition du personnel

6.3.1 Mesures préventives

Le NIOSH et l'ASSTSAS ont publié des guides de manipulation des médicaments dangereux qui font des recommandations concernant entre autres le port d'ÉPI et le lavage des mains (Comité de travail sur la manipulation sécuritaire des médicaments dangereux, 2008; NIOSH, 2016). Dans la présente étude, une forte proportion du personnel a mentionné toujours porter des gants alors que quelques personnes ne les portent que pour certaines tâches. Le port de doubles gants, de blouse et de lunettes protectrices ou d'écran facial est rapporté comme étant beaucoup moins fréquent (entre 13 et 30 %) et semble réservé aux situations à forte probabilité d'éclaboussures. Ces réponses ont été vérifiées par l'observation du comportement du personnel par les membres de l'équipe effectuant les frottis. Durant les journées de prélèvement, aucun membre du personnel HS n'a été vu portant de blouse protectrice lors du travail dans la pharmacie (sauf dans la salle stérile) et dans la clinique d'oncologie. La plus forte prévalence du port de gants par rapport aux autres ÉPI a été constatée dans d'autres études ayant recueilli l'information par questionnaire (Boiano, Steege et Sweeney, 2015; Graeve *et al.*, 2017; Kieffer *et al.*, 2015; Kopp *et al.*, 2013). Le lavage des mains à l'eau et au savon, recommandé pour diminuer la contamination liée aux ANP, est utilisé par tout le personnel de la pharmacie, mais entre 20 et 25 % des autres membres du personnel n'utilisent que de l'alcool, moins efficace pour diminuer la contamination chimique (Comité de travail sur la manipulation sécuritaire des médicaments dangereux, 2008). Parmi les huit personnes dont les frottis étaient positifs, quatre n'avaient utilisé que de l'alcool en gel comme agent de nettoyage dans la période précédant le frottis, alors que c'était le cas pour seulement deux des 31 personnes avec des frottis négatifs.

En ce qui a trait à d'autres recommandations préventives formulées notamment par l'ASSTSAS (Comité de travail sur la manipulation sécuritaire des médicaments dangereux, 2008) ou par certains auteurs (Clark et Sessink, 2013), les deux CH participants n'utilisaient pas de dispositif de transfert en système clos et nettoyaient à l'eau l'extérieur des contenants d'ANP avant le transfert vers les unités de soins. La seule différence majeure était l'endroit de l'amorçage des tubulures d'ANP qui se faisait à la pharmacie dans un des CH et à l'unité d'hospitalisation dans l'autre.

6.3.2 Contamination des mains

Malgré le port de gants dans les minutes précédant les prélèvements, il y avait des quantités mesurables d'ANP sur les mains de 20,5 % des participants, statistique semblable à celles rapportées par Hon, Teschke, *et al.* (2014) en utilisant des frottis dans des hôpitaux de Colombie-Britannique et par Fransman *et al.* (2005) en analysant l'eau de lavage des mains dans quatre hôpitaux néerlandais. Le personnel infirmier a montré la plus forte proportion et la concentration la plus élevée de contamination sur les frottis de mains. Les mains de ce personnel travaillant sur les unités d'hospitalisation étaient plus souvent contaminées que celles du personnel des cliniques d'oncologie où le rythme de travail et le nombre de traitements administrés étaient plus élevés. Il faut souligner que les quatre membres du personnel infirmier travaillant dans une unité d'hospitalisation étaient rattachés au CH rapportant l'amorçage des tubulures dans l'unité de soins. Le 5-fluorouracile a été mesuré sur les mains d'un infirmier à la clinique d'oncologie, à une concentration environ 10 fois plus élevée que celle rapportée en France sur les mains de deux soignants (Ndaw, Robert, *et al.*, 2018).

Il n'était pas prévu d'identifier précisément la source de la contamination des mains des travailleurs, mais le fait que des ANP non mentionnés avoir été manipulés durant la journée du prélèvement aient été mesurés sur les mains de trois des six membres du personnel infirmier laisse sous-entendre une contamination indirecte. Le fait que seul un membre du personnel HS ait présenté une contamination cutanée ne devrait pas être interprété comme une absence d'exposition potentielle étant donné le faible nombre de prélèvements, les limites de la méthode de prélèvement par frottis (considérée en hygiène du travail comme une méthode semi-quantitative) et la sensibilité analytique ayant pu être insuffisante pour certains ANP.

6.3.3 Facteurs expliquant les concentrations mesurées

Il n'y avait pas de différence globale en ce qui a trait au pourcentage de prélèvements positifs entre les deux CH ou entre les deux journées de prélèvement (lundi et jeudi). D'après les analyses statistiques multivariées, les deux seuls facteurs statistiquement associés à la présence ou non de contamination et aux concentrations d'ANP mesurées sont le département et le site de prélèvement. Ces facteurs ont été relevés par la majorité des études sur la contamination de surfaces, bien que les autres études aient généralement trouvé des concentrations plus élevées d'ANP à la pharmacie comparativement à la clinique (Connor *et al.*, 2010; Hon *et al.*, 2013). Quant aux sites les plus contaminés, l'analyse multivariée confirme les constats de l'analyse descriptive en identifiant ces mêmes sites comme étant plus susceptibles de contamination (tableaux 9 et 10). Les mêmes sites ont été rapportés dans de nombreuses études, notamment pour les planchers, les couvercles de poubelle à déchets cytotoxiques et les sièges de toilette (Connor *et al.*, 2010; Fransman *et al.*, 2005; Hedmer et Wohlfart, 2012; Kopp *et al.*, 2013; Yoshida *et al.*, 2011). Les panneaux de commande des

pompes à perfusion sont également ressortis comme étant fréquemment contaminés dans quelques études (Chauchat *et al.*, 2018; Dal Bello *et al.*, 2016; Dugheri *et al.*, 2018; Hedmer et Wohlfart, 2012; Kopp *et al.*, 2013).

6.4 Ajustement de la méthode d'analyse

La méthode mise au point au CTQ est basée sur une analyse par chromatographie en phase liquide à très haute performance couplée à la spectrométrie de masse. Elle a permis la quantification de sept ANP (cyclophosphamide, ifosfamide, méthotrexate, cytarabine, gemcitabine, 5-fluorouracile et irinotécan) et la détection, sans quantification, de trois autres ANP (docétaxel, paclitaxel et vinorelbine) (Chauchat *et al.*, 2018). Il s'agit d'une méthode largement utilisée pour l'analyse des résidus d'ANP sur les surfaces (Connor, Zock et Snow, 2016), mais la majorité des auteurs ont généralement rapporté des résultats pour un à six ANP mesurés simultanément (Connor *et al.*, 2010; Jeronimo, Colombo, Astrakianakis et Hon, 2015).

En Colombie-Britannique, Colombo, Jeronimo, Astrakianakis, Apte et Hon (2017) ont récemment publié un article sur une méthode d'analyse pour dix ANP, dont six sont les mêmes que ceux mesurés dans la présente étude (5-fluorouracile, méthotrexate, ifosfamide, cyclophosphamide, docetaxel et paclitaxel) et les quatre autres sont une platine (oxaliplatine) et des alcaloïdes (vindésine, vincristine, vinblastine). Leurs limites de détection sont généralement du même ordre que celles mesurées dans le présent projet, sauf pour le paclitaxel et le docétaxel (plus basses avec leur méthode) et pour le 5-fluorouracile et l'ifosfamide (plus basses avec la méthode du CTQ). Un article récent a présenté une méthode permettant l'analyse simultanée de 20 ANP, dont neuf des médicaments mesurés dans la présente étude (Dugheri *et al.*, 2018), avec des limites de détection encore plus basses. Leur méthode requiert cependant plus de manipulations et le traitement des lingettes sur place, ce qui la rend moins applicable dans un programme de surveillance de la contamination de surface.

6.5 Faisabilité de la mesure de la contamination cutanée par frottis des mains

L'acceptabilité par les participants (personne n'a refusé que des frottis de leurs mains soient effectués) et la faisabilité analytique de la mesure de la contamination des mains ont été vérifiées dans cette étude, à l'instar de celle de Hon, Astrakianakis, *et al.* (2011). Cependant, la mise en œuvre d'un programme de surveillance utilisant des frottis de mains demanderait un aménagement particulier du temps de travail, notamment pour le personnel de la clinique d'oncologie dont le rythme de travail dépend de la quantité de traitements à effectuer et des besoins des patients.

Quant à la faisabilité analytique, elle a été objectivée pour au moins trois des ANP, dont deux parmi les ANP utilisés en plus grande quantité dans les deux CH (cyclophosphamide et 5-fluorouracile) et un ANP peu soluble à l'eau (méthotrexate). Pour les autres ANP, l'absence de contamination peut être interprétée comme une réelle absence des ANP recherchés ou comme une sensibilité insuffisante de la méthode en présence de contamination réelle. Seul un devis expérimental en conditions contrôlées pourrait confirmer cet aspect de la faisabilité.

6.6 Remarques méthodologiques

La présente étude était une étude pilote visant à situer l'étendue de la contamination par ANP des surfaces fréquemment touchées par le personnel HS en matière de proportion et de concentration mesurées. Il faut d'abord rappeler que les frottis de surface donnent des estimations semi-quantitatives de la contamination, correspondant à un instantané d'une situation. Jeronimo *et al.* (2015) ont fait état de variations allant jusqu'à 30 % entre les personnes effectuant les prélèvements sur une même surface. L'étude s'est d'ailleurs déroulée selon un devis transversal et sans suivi de la situation de contamination dans les CH participants.

Dix antinéoplasiques ont été mesurées dans la présente étude, ce qui ne représente qu'une partie des ANP utilisés dans les CH participants; dans un des CH, deux des quatre ANP les plus utilisés en oncologie ne faisaient pas partie de ceux qui étaient mesurés. La stabilité aux conditions ambiantes et les caractéristiques physicochimiques variaient beaucoup entre les ANP mesurés et peuvent expliquer que quelques-uns d'entre eux aient été très peu ou pas du tout détectés. Certains, telle la cytarabine, ont une solubilité très élevée dans l'eau (1000 g/L à 25°C) et seraient plus facilement éliminés par lavage, alors que d'autres y sont pratiquement insolubles, comme le docétaxel ou la vinorelbine (moins de 1 mg/L à 25°C). De plus, le nombre de prélèvements de surface et de mains effectués est limité et certaines variables sont trop corrélées entre elles pour permettre de tirer des conclusions solides sur les différents facteurs explicatifs de la contamination. Les quantités d'ANP mesurées subissent vraisemblablement l'influence de déversements, de méthodes de nettoyage non appropriées, de la porosité des surfaces, etc. Par exemple, la porosité des surfaces est généralement associée à un nettoyage plus laborieux pour enlever la contamination chimique, mais également à un faible rendement lors de frottis de surface; or, seuls les planchers présentaient cette caractéristique. L'aire des sites de prélèvement a varié entre 117 et 2000 cm² et les limites de détection ont aussi varié par un facteur de dix selon l'ANP et le site de prélèvement. Le petit nombre de prélèvements effectués sur les mains ne permet qu'une simple analyse descriptive de base et aucun constat ne peut être établi quant à la représentativité des résultats. De plus, certaines caractéristiques de la surface des mains, telles leur rugosité ou leur sécheresse, ont probablement influencé le rendement du frottis.

En l'absence de valeurs limites d'exposition, il a été décidé de considérer la limite de détection et non la limite de quantification de la méthode, afin de privilégier un seuil plus sensible pour déterminer la contamination.

En dépit de ses limites, la présente étude montre des forces intéressantes. Il s'agit d'une des rares études ayant ciblé l'exposition professionnelle aux antinéoplasiques du personnel d'HS en milieu hospitalier. La contamination par des médicaments dangereux de certains des sites évalués, comme les seaux à linges souillés et les manches de vadrouille ou de balai trapèze, n'avait que très peu ou pas du tout été étudiée auparavant; la mesure de leur contamination en parallèle à celle de sites déjà bien étudiés permet d'établir une base de comparaison utile entre les différents types de personnels hospitaliers. L'étude a de plus permis de valider la méthode de mesure et d'analyse de sept ANP supplémentaires et de vérifier la faisabilité et l'acceptabilité des frottis de mains comme outil d'estimation de l'exposition dans des centres de cancérologie québécois. La technique de prélèvement de surface utilisée répondait à des critères de qualité reconnus (Connor *et al.*, 2016). Finalement, l'imputation de valeurs aux données sous la LD, à

l'aide d'un modèle bayésien, a permis de mieux décrire les concentrations des différents ANP évalués. Les résultats obtenus seront utiles pour orienter les activités de prévention dans le secteur de la santé. Ils permettront enfin d'établir une base de comparaison pour de futures campagnes de prélèvements, permettant entre autres d'explorer l'effet de modifications des techniques de travail visant à réduire l'exposition des travailleurs.

6.7 Recommandations

6.7.1 *Recommandations de recherche et de développement*

Méthodes de surveillance de la contamination. Certaines améliorations méthodologiques pourraient rendre plus informatif un programme de surveillance de la contamination de surfaces, notamment une augmentation du nombre de surfaces standards surveillées pour inclure des surfaces touchées par le personnel HS, l'utilisation systématique de gabarits pour rendre plus précis le calcul de l'aire des sites prélevés, et une augmentation de la sensibilité de la méthode analytique de façon à pouvoir mesurer les trois ANP non quantifiés ici (docétaxel, paclitaxel et vinorelbine).

Estimation de la contamination d'autres parties du corps. Quelques études ont rapporté la possibilité de contamination du visage et des avant-bras du personnel infirmier et du personnel de pharmacie. Il serait pertinent d'explorer l'ampleur de la contamination de ces endroits, notamment chez le personnel HS qui ne porte généralement pas de blouse protectrice.

Utilité de la surveillance biologique. Une surveillance biologique de l'exposition pourrait compléter la surveillance surfacique. Elle présente cependant l'obstacle de l'absence d'une valeur de référence « sécuritaire » et pourrait être difficile d'interprétation. Des travaux visant à établir des seuils sécuritaires et un guide d'interprétation des résultats seraient pertinents.

Méthodes de décontamination des surfaces et des mains. Plusieurs études rapportent la persistance de la contamination des surfaces et des mains à la suite de procédures « habituelles » de nettoyage. Il faudrait minimalement revoir la littérature sur le choix des substances et des techniques à utiliser. Il pourrait être intéressant d'explorer la mise sur pied d'un registre de nettoyage des surfaces les plus contaminées et d'y orienter des efforts de maîtrise de l'exposition.

6.7.2 *Recommandations générales*

Quelques guides de manipulation des médicaments dangereux formulent des recommandations qui méritent d'être suivies. C'est le cas, notamment, de celui publié par l'ASSTSAS (Comité de travail sur la manipulation sécuritaire des médicaments dangereux, 2008).

Formation. Le potentiel d'exposition à des médicaments ANP du personnel d'hygiène et de salubrité est bien réel. En conséquence, ce personnel devrait recevoir une formation appropriée sur les médicaments dangereux et sur les moyens de s'en protéger. Les interactions de l'équipe de recherche avec le personnel ayant déjà suivi une formation sur la manipulation des médicaments dangereux suggèrent qu'une mise à jour périodique des connaissances et des techniques de travail préventives serait souhaitable pour tous.

Équipement de protection individuelle. Les recommandations émises par des organisations reconnues au regard du port des équipements de protection individuelle devraient être suivies de façon plus stricte.

Analyse des procédures, techniques et équipements. Il serait utile de revoir les techniques et équipements de travail en hygiène et en salubrité dans l'optique d'une protection optimale des travailleurs contre l'exposition aux médicaments dangereux. Pour les surfaces les plus contaminées, notamment les planchers, les bras de fauteuil de patients, les salles de toilette et les couvercles de poubelle à déchets cytotoxiques, il faudrait étudier leur configuration et déterminer les gestes susceptibles de causer de la contamination afin de trouver les solutions adéquates.

Programme de surveillance. La surveillance de la contamination surfacique, utile pour étudier la présence de contamination, pour vérifier l'efficacité du nettoyage et pour sensibiliser les personnes concernées, devrait être assurée périodiquement dans les centres offrant des soins en oncologie et les résultats devraient être présentés à tout le personnel et aux responsables des départements et services.

Évitement prudent. En l'absence de valeur limite d'exposition, l'évitement prudent et l'adhésion au principe d'exposition ALARA (acronyme de « As Low As Reasonably Achievable » traduisible par « aussi basse que raisonnablement possible ») devraient être considérés dans un programme de gestion de la manipulation sécuritaire des médicaments dangereux. Dans cet ordre d'idée, il est nécessaire d'identifier les travailleurs les plus susceptibles de s'exposer ou d'être exposés (par exemple, les nouveaux employés, les remplaçants de dernière minute dans un département ciblé ou les personnes chargées de nettoyer des déversements). Il faut aussi prévoir des aménagements de travail (réaffectation ou retrait) destinés aux travailleuses enceintes ou allaitantes.

7. CONCLUSION

L'étude pilote a permis de valider l'analyse de sept ANP supplémentaires tout en vérifiant l'acceptabilité d'effectuer des prélèvements sur les mains du personnel hospitalier et, partiellement, la faisabilité analytique de l'évaluation de la contamination cutanée par frottis des mains. De plus, elle a mis en évidence l'exposition potentielle aux ANP du personnel en hygiène et en salubrité en montrant qu'une proportion notable de surfaces touchées par ce personnel était contaminée. Bien que ne prouvant pas l'exposition de ces travailleurs, ces résultats questionnent les pratiques de gestion de la manipulation des médicaments dangereux et ouvrent un éventail d'actions préventives à développer et de moyens à mettre en place, de manière à rendre les milieux de soins sécuritaires et les travailleurs sensibilisés au danger de ces médicaments.

BIBLIOGRAPHIE

- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (2018). *Répertoire des spécialités pharmaceutiques*. Tiré de <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/>
- American Hospital Formulary Service. (2018). *AHFS Pharmacologic-therapeutic classification*. Tiré de <https://www.ahfsdruginformation.com/ahfs-pharmacologic-therapeutic-classification/>
- Anonyme. (2015a). *Drugs and disease: Fluorouracil (Rx) - Aduvicol*. Tiré de <http://reference.medscape.com/drug/aduvicol-fluorouracil-342092>
- Anonyme. (2015b). *Drugs and diseases: Gemcitabine (Rx) - Gemzar*. Tiré de <http://reference.medscape.com/drug/gemzar-gemcitabine-342218>
- Bagley, C. M., Bostick, F. W. et DeVita, V. T. (1973). Clinical pharmacology of cyclophosphamide. *Cancer Research*, 33(2), 226-233.
- Bédard, S., Berger, M., Gobeil, M., Goulet, S., Paillé, M., Sicotte, D. et Thibeault, M. (2009). *Techniques et équipements de travail en hygiène et salubrité* (Rapport n° 09-209-01F). Québec, QC: Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. Tiré de <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2009/09-209-01.pdf/>
- Berruyer, M., Tanguay, C., Caron, N. J., Lefebvre, M. et Bussières, J. F. (2015). Multicenter study of environmental contamination with antineoplastic drugs in 36 Canadian hospitals: A 2013 follow-up study. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 12(2), 87-94. doi: 10.1080/15459624.2014.949725
- Bienvenu, J. F., Provencher, G., Belanger, P., Berube, R., Dumas, P., Gagne, S., . . . Fleury, N. (2017). Standardized procedure for the simultaneous determination of the matrix effect, recovery, process efficiency, and internal standard association. *Analytical Chemistry*, 89(14), 7560-7568. doi: 10.1021/acs.analchem.7b01383
- Boiano, J. M., Steege, A. L. et Sweeney, M. H. (2015). Adherence to precautionary guidelines for compounding antineoplastic drugs: A survey of nurses and pharmacy practitioners. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 12(9), 588-602. doi: 10.1080/15459624.2015.1029610
- Brouwer, D. H., Boeniger, M. F. et van Hemmen, J. (2000). Hand wash and manual skin wipes. *Annals of Occupational Hygiene*, 44(7), 501-510.
- Bussières, J. F., Tanguay, C., Touzin, K., Langlois, E. et Lefebvre, M. (2012). Environmental contamination with hazardous drugs in Quebec hospitals. *Canadian Journal of Hospital Pharmacy*, 65(6), 428-435.
- CAREX Canada. (2019). *Antineoplastic agents profile*. Tiré de https://www.carexcanada.ca/profile/antineoplastic_agents/
- Centre international de recherche sur le cancer. (2018). *Agents classés par les monographies du CIRC* (vol. 1-123). Tiré de <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf>
- Chauchat, L., Tanguay, C., Caron, N. J., Gagne, S., Labreche, F. et Bussières, J. F. (2018). Surface contamination with ten antineoplastic drugs in 83 Canadian centers. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 25(5), 1089-1099. doi: 10.1177/1078155218773862
- Clark, B. A. et Sessink, P. J. (2013). Use of a closed system drug-transfer device eliminates surface contamination with antineoplastic agents. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 19(2), 99-104. doi: 10.1177/1078155212468367
- Colombo, M., Jeronimo, M., Astrakianakis, G., Apte, C. et Hon, C. Y. (2017). Wipe sampling method and evaluation of environmental variables for assessing surface contamination

- of 10 antineoplastic drugs by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Annals of Work Exposures and Health*, 61(8), 1003-1014. doi: 10.1093/annweh/wxx070
- Comité consultatif de la Société canadienne du cancer. (2014). *Statistiques canadiennes sur le cancer, 2014*. Tiré de <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/canadian-cancer-statistics-publication/?region=qc>
- Comité consultatif de la Société canadienne du cancer. (2017). *Statistiques canadiennes sur le cancer, 2017*. Tiré de <http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2017-FR.pdf?la=fr-CA>
- Comité de travail sur la manipulation sécuritaire des médicaments dangereux. (2008). *Guide de prévention : manipulation sécuritaire des médicaments dangereux*. Tiré de <http://www.asstsas.gc.ca/publications/publications-specialisees/guides-de-prevention/guide-de-prevention-manipulation-securitaire-des-medicaments-dangereux.html>
- Commission des normes de l'équité de la santé et de la sécurité du travail. (2018). *Répertoire toxicologique*. Tiré de <https://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/Pages/repertoire-toxicologique.aspx>
- Connor, T. H., DeBord, D. G., Pretty, J. R., Oliver, M. S., Roth, T. S., Lees, P. S., . . . McDiarmid, M. A. (2010). Evaluation of antineoplastic drug exposure of health care workers at three university-based US cancer centers. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 52(10), 1019-1027. doi: 10.1097/JOM.0b013e3181f72b63
- Connor, T. H., Lawson, C. C., Polovich, M. et McDiarmid, M. A. (2014). Reproductive health risks associated with occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings: A review of the evidence. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 56(9), 901-910. doi: 10.1097/jom.0000000000000249
- Connor, T. H. et McDiarmid, M. A. (2006). Preventing occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 56(6), 354-365.
- Connor, T. H. et Smith, J. P. (2016). New approaches to wipe sampling methods for antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. *Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy*, 1(3), 107-114.
- Connor, T. H., Zock, M. D. et Snow, A. H. (2016). Surface wipe sampling for antineoplastic (chemotherapy) and other hazardous drug residue in healthcare settings: Methodology and recommendations. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 13(9), 658-667. doi: 10.1080/15459624.2016.1165912
- Dal Bello, F., Santoro, V., Scarpino, V., Martano, C., Aigotti, R., Chiappa, A., . . . Medana, C. (2016). Antineoplastic drugs determination by HPLC-HRMS(n) to monitor occupational exposure. *Drug Testing and Analysis*, 8(7), 730-737. doi: 10.1002/dta.1827
- Dranitsaris, G., Johnston, M., Poirier, S., Schueller, T., Milliken, D., Green, E. et Zanke, B. (2005). 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. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 11(2), 69-78.
- Dugheri, S., Bonari, A., Pompilio, I., Boccalon, P., Tognoni, D., Cecchi, M., . . . Arcangeli, G. (2018). Analytical strategies for assessing occupational exposure to antineoplastic drugs in healthcare workplaces. *Medycyna Pracy*, 69(6), 589-604. doi: 10.13075/mp.5893.00724
- Eisenberg, S. (2009). Safe handling and administration of antineoplastic chemotherapy. *Journal of Infusion Nursing*, 32(1), 23-32. doi: 10.1097/NAN.0b013e31819246e0

- Fransman, W., Huizer, D., Tuerk, J. et Kromhout, H. (2007). Inhalation and dermal exposure to eight antineoplastic drugs in an industrial laundry facility. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 80(5), 396-403.
doi: 10.1007/s00420-006-0148-x
- Fransman, W., Vermeulen, R. et Kromhout, H. (2004). Occupational dermal exposure to cyclophosphamide in Dutch hospitals: A pilot study. *Annals of Occupational Hygiene*, 48(3), 237-244. doi: 10.1093/annhyg/meh017
- Fransman, W., Vermeulen, R. et Kromhout, H. (2005). Dermal exposure to cyclophosphamide in hospitals during preparation, nursing and cleaning activities. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 78(5), 403-412.
doi: 10.1007/s00420-004-0595-1
- Graeve, C. U., McGovern, P. M., Alexander, B., Church, T., Ryan, A. et Polovich, M. (2017). Occupational exposure to antineoplastic agents: An analysis of health care workers and their environments. *Workplace Health & Safety*, 65(1), 9-20.
doi: 10.1177/2165079916662660
- Hall, A. L., Demers, P. A., Astrakianakis, G., Ge, C. et Peters, C. E. (2017). Estimating national-level exposure to antineoplastic agents in the workplace: CAREX Canada findings and future research needs. *Annals of Work Exposure and Health*, 61(6), 656-658.
doi: 10.1093/annweh/wxx042
- Health and Safety Executive. (2019). *Safe handling of cytotoxic drugs in the workplace*. Tiré de <http://www.hse.gov.uk/healthservices/safe-use-cytotoxic-drugs.htm>
- Hedmer, M., Hoglund, P., Cavallin-Stahl, E., Albin, M. et Jonsson, B. A. (2008). Validation of urinary excretion of cyclophosphamide as a biomarker of exposure by studying its renal clearance at high and low plasma concentrations in cancer patients. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 81(3), 285-293.
doi: 10.1007/s00420-007-0211-2
- Hedmer, M. et Wohlfart, G. (2012). Hygienic guidance values for wipe sampling of antineoplastic drugs in Swedish hospitals. *Journal of Environmental Monitoring*, 14(7), 1968-1975. doi: 10.1039/c2em10704j
- Helsel, D. (2010). Much ado about next to nothing: Incorporating nondetects in science. *Annals of Occupational Hygiene*, 54(3), 257-262. doi: 10.1093/annhyg/mep092
- Hon, C. Y., Astrakianakis, G., Danyluk, Q. et Chu, W. (2011). Pilot evaluation of dermal contamination by antineoplastic drugs among hospital pharmacy personnel. *Canadian Journal of Hospital Pharmacy*, 64(5), 327-332.
- Hon, C. Y., Chua, P. P., Danyluk, Q. et Astrakianakis, G. (2014). Examining factors that influence the effectiveness of cleaning antineoplastic drugs from drug preparation surfaces: A pilot study. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 20(3), 210-216.
doi: 10.1177/1078155213497070
- Hon, C. Y., Teschke, K., Chu, W., Demers, P. et Venners, S. (2013). Antineoplastic drug contamination of surfaces throughout the hospital medication system in Canadian hospitals. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 10(7), 374-383.
doi: 10.1080/15459624.2013.789743
- Hon, C. Y., Teschke, K., Chua, P., Venners, S. et Nakashima, L. (2011). Occupational exposure to antineoplastic drugs: Identification of job categories potentially exposed throughout the hospital medication system. *Safety and Health at Work*, 2(3), 273-281.
doi: 10.5491/shaw.2011.2.3.273

- Hon, C. Y., Teschke, K., Demers, P. A. et Venners, S. (2014). Antineoplastic drug contamination on the hands of employees working throughout the hospital medication system. *Annals of Occupational Hygiene*, 58(6), 761-770. doi: 10.1093/annhyg/meu019
- Hon, C. Y., Teschke, K., Shen, H., Demers, P. A. et Venners, S. (2015). Antineoplastic drug contamination in the urine of Canadian healthcare workers. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 88(7), 933-941. doi: 10.1007/s00420-015-1026-1
- Huynh, T., Ramachandran, G., Banerjee, S., Monteiro, J., Stenzel, M., Sandler, D. P., . . . Stewart, P. A. (2014). Comparison of methods for analyzing left-censored occupational exposure data. *Annals of Occupational Hygiene*, 58(9), 1126-1142. doi: 10.1093/annhyg/meu067
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (2012). Pharmaceuticals: Volume 100 A: A review of human carcinogens. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, 100(Pt A), 1-401. Tiré de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304334/>
- Institut national de la recherche scientifique. (2017). *Biotox : cyclophosphamide*. Québec, QC: INRS.
- Janes, A., Tanguay, C., Caron, N. J. et Bussières, J. F. (2015). Environmental contamination with cyclophosphamide, ifosfamide, and methotrexate: A study of 51 Canadian centres. *Canadian Journal of Hospital Pharmacy*, 68(4), 279-289.
- Jeronimo, M., Colombo, M., Astrakianakis, G. et Hon, C. Y. (2015). A surface wipe sampling and LC-MS/MS method for the simultaneous detection of six antineoplastic drugs commonly handled by healthcare workers. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 407(23), 7083-7092. doi: 10.1007/s00216-015-8868-y
- Kieffer, C., Verhaeghe, P., Lagrassa, S., Gregoire, R., Moussaoui, Z., Casteras-Ducros, C., . . . Rathelot, P. (2015). Preventing the contamination of hospital personnel by cytotoxic agents: Evaluation and training of the para-professional healthcare workers in oncology units. *European Journal of Cancer Care*, 24(3), 404-410. doi: 10.1111/ecc.12249
- Kiffmeyer, T. K., Tuerk, J., Hahn, M., Stuetzer, H., Hadtstein, C., Heinemann, A. et Eickmann, U. (2013). Application and assessment of a regular environmental monitoring of the antineoplastic drug contamination level in pharmacies: The MEWIP project. *Annals of Occupational Hygiene*, 57(4), 444-455. doi: 10.1093/annhyg/mes081
- Koller, M., Bohlandt, A., Haberl, C., Nowak, D. et Schierl, R. (2018). Environmental and biological monitoring on an oncology ward during a complete working week. *Toxicology Letters*, 298, 158-163. doi: 10.1016/j.toxlet.2018.05.002
- Kopp, B., Schierl, R. et Nowak, D. (2013). Evaluation of working practices and surface contamination with antineoplastic drugs in outpatient oncology health care settings. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 86(1), 47-55. doi: 10.1007/s00420-012-0742-z
- Krstevic, S., Perunicic, B. et Vidakovic, A. (2003). Work practice and some adverse health effects in nurses handling antineoplastic drugs. *Medicina del Lavoro*, 94(5), 432-439.
- Lavoué, J., Joseph, L., Knott, P., Davies, H., Labrèche, F., Clerc, F., . . . Kirkham, T. (2018). Expostats: A Bayesian toolkit to aid the interpretation of occupational exposure measurements. *Annals of Work Exposures and Health*, 63(3), 267-279. doi: 10.1093/annweh/wxy100
- Lee, S., Tkaczuk, M., Jankewicz, G. et Ambados, F. (2007). Surface contamination from cytotoxic chemotherapy following preparation and administration. *Journal of Pharmacy Practice and Research*, 37(4), 271-276.

- Martin, S. et Larson, E. (2003). Chemotherapy-handling practices of outpatient and office-based oncology nurses. *Oncology Nursing Forum*, 30(4), 575-581. doi: 10.1188/03.onf.575-581
- Mason, H. J., Blair, S., Sams, C., Jones, K., Garfitt, S. J., Cuschieri, M. J. et Baxter, P. J. (2005). Exposure to antineoplastic drugs in two UK hospital pharmacy units. *Annals of Occupational Hygiene*, 49(7), 603-610. doi: 10.1093/annhyg/mei023
- McDiarmid, M. A., Rogers, B. et Oliver, M. S. (2014). Chromosomal effects of non-alkylating drug exposure in oncology personnel. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 55(4), 369-374. doi: 10.1002/em.21852
- Meijster, T., Fransman, W., Veldhof, R. et Kromhout, H. (2006). Exposure to antineoplastic drugs outside the hospital environment. *Annals of Occupational Hygiene*, 50(7), 657-664. doi: 10.1093/annhyg/mel023
- Merger, D., Tanguay, C., Langlois, E., Lefebvre, M. et Bussieres, J. F. (2014). Multicenter study of environmental contamination with antineoplastic drugs in 33 Canadian hospitals. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 87(3), 307-313. doi: 10.1007/s00420-013-0862-0
- Ministère des Solidarités et de la Santé. (2018). *Base de données publique des médicaments*. Tiré de <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>. tiré de <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>
- Musak, L., Smerhovsky, Z., Halasova, E., Osina, O., Letkova, L., Vodickova, L., . . . Vodicka, P. (2013). Chromosomal damage among medical staff occupationally exposed to volatile anesthetics, antineoplastic drugs, and formaldehyde. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 39(6), 618-630. doi: 10.5271/sjweh.3358
- Ndaw, S., Denis, F., Marsan, P., Rémy, A. et Robert, A. (2018). Exposition professionnelle des personnels de santé hospitaliers aux médicaments cytotoxiques : biométrie et mesure de la contamination des surfaces. *Références en santé au travail*, 154, 81-92. Tiré de <http://www.rst-sante-travail.fr/rst/pages-article/ArticleRST.html?ref=RST.TF%20255>
- Ndaw, S., Robert, R., Ricolfi, C., Denis, F. et Marsan, P. (2018). Soignants et médicaments cytotoxiques : place de la biométrie dans la maîtrise des risques dans le temps. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 12-13, 252-257. Tiré de http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2018/12-13/pdf/2018_12-13_7.pdf
- NIOSH. (2004). *NIOSH alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings*. Tiré de <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>
- NIOSH. (2016). *NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings 2016*. Tiré de <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2016-161/>
- Patel, R. V., Clark, L. N., Lebwohl, M. et Weinberg, J. M. (2009). Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 60(6), 1001-1017. doi: 10.1016/j.jaad.2008.12.031
- Polovich, M. et Giesecker, K. E. (2011). Occupational hazardous drug exposure among non-oncology nurses. *Medsurg Nursing*, 20(2), 79-85.
- Ramphal, R., Bains, T., Vaillancourt, R., Osmond, M. H. et Barrowman, N. (2014). Occupational exposure to cyclophosphamide in nurses at a single center. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 56(3), 304-312. doi: 10.1097/jom.0000000000000097
- Richardson, G. M. et Stantec Consulting Ltd. (2013). *2013 Canadian exposure factors: Handbook*. Saskatoon, SK: University of Saskatchewan.
- Roland, C., Caron, N. et Bussieres, J. F. (2017). Multicenter study of environmental contamination with cyclophosphamide, ifosfamide, and methotrexate in 66 Canadian

- hospitals: A 2016 follow-up study. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 14(8), 661-669. doi: 10.1080/15459624.2017.1316389
- Sargent, E. V., Naumann, B. D., Dolan, D. G., Faria, E. C. et Schulman, L. (2002). The importance of human data in the establishment of occupational exposure limits. *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal*, 8(4), 805-822. doi: 10.1080/20028091057213
- Sessink, P. J., Connor, T. H., Jorgenson, J. A. et Tyler, T. G. (2011). Reduction in surface contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 17(1), 39-48. doi: 10.1177/1078155210361431
- Sorsa, M., Hameila, M. et Jarviluoma, E. (2006). Handling anticancer drugs: From hazard identification to risk management? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1076(1), 628-634. doi: 10.1196/annals.1371.008
- Sottani, C., Porro, B., Imbriani, M. et Minoia, C. (2012). Occupational exposure to antineoplastic drugs in four Italian health care settings. *Toxicology Letters*, 213(1), 107-115. doi: 10.1016/j.toxlet.2011.03.028
- Stoltzfus, J. C. (2011). Logistic regression: A brief primer. *Academic Emergency Medicine*, 18(10), 1099-1104. doi: 10.1111/j.1553-2712.2011.01185.x
- Sugiura, S., Nakanishi, H., Asano, M., Hashida, T., Tanimura, M., Hama, T. et Nabeshima, T. (2011). Multicenter study for environmental and biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in Japan. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 17(1), 20-28. doi: 10.1177/1078155210369851
- Suyama, K., Kawasaki, Y., Miyazaki, K., Kanno, S., Ono, A., Suzuki, Y., . . . Hosoya, M. (2015). Rituximab and low-dose cyclosporine combination therapy for steroid-resistant FSGS. *Pediatrics International*, 58(3), 219-223. doi: 10.1111/ped.12804
- Taylor, J. K. (1987). Principles of measurement. Dans CRC Press (Édit.), *Quality assurance of chemical measurements* (p. 75-93). Boca Raton, FL: Lewis Publishers.
- Travis, L. B. (2006). The epidemiology of second primary cancers. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 15(11), 2020-2026. doi: 10.1158/1055-9965.epi-06-0414
- Turci, R. et Minoia, C. (2006). Residual hazard assessment related to handling of antineoplastic drugs: safety system evolution and quality assurance of analytical measurement. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1076(1), 649-656. doi: 10.1196/annals.1371.047
- Turci, R., Minoia, C., Sottani, C., Coghi, R., Severi, P., Castriotta, C., . . . Imbriani, M. (2011). Occupational exposure to antineoplastic drugs in seven Italian hospitals: The effect of quality assurance and adherence to guidelines. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 17(4), 320-332. doi: 10.1177/1078155210381931
- Turci, R., Sottani, C., Schierl, R. et Minoia, C. (2006). Validation protocol and analytical quality in biological monitoring of occupational exposure to antineoplastic drugs. *Toxicology Letters*, 162(2-3), 256-262. doi: 10.1016/j.toxlet.2005.09.022
- U.S. National Library of Medicine. (2019). *ChemIDplus*. Tiré de <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/>
- Veltkamp, S. A., Beijnen, J. H. et Schellens, J. H. (2008). Prolonged versus standard gemcitabine infusion: Translation of molecular pharmacology to new treatment strategy. *Oncologist*, 13(3), 261-276. doi: 10.1634/theoncologist.2007-0215
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology et Norwegian Institute of Public Health. (2018). *ATC/DDD Index 2019*. Tiré de https://www.whocc.no/atc_ddd_index
- Yoshida, J., Koda, S., Nishida, S., Yoshida, T., Miyajima, K. et Kumagai, S. (2011). Association between occupational exposure levels of antineoplastic drugs and work environment in

five hospitals in Japan. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 17(1), 29-38.
doi: 10.1177/1078155210380485

ANNEXE A : DÉPLIANT EXPLICATIF REMIS AUX PARTICIPANTS

Contexte du projet

L'exposition aux médicaments antinéoplasiques (ANP) se produit surtout à travers la peau, par contact direct avec les ANP ou indirect avec des surfaces contaminées. Des études menées par l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP) ont montré que certaines surfaces touchées par le personnel soignant et de la pharmacie de plusieurs centres hospitaliers étaient contaminées par des ANP. Les travailleurs d'hygiène et salubrité n'ont pas fait l'objet d'étude, mais il est fort possible qu'ils soient exposés par leurs tâches.

Ce projet-pilote vise à prévenir l'exposition des travailleurs en comprenant mieux quelles surfaces de travail sont contaminées.

Objectifs de l'étude

- Étudier la contamination par 10 ANP des surfaces régulièrement touchées par les travailleurs d'hygiène et de salubrité.
- Mesurer la contamination aux ANP des mains des travailleurs en hygiène et salubrité et d'autres travailleurs au département de la pharmacie et en oncologie.

Où ?

Deux centres hospitaliers (CH) de la région métropolitaine.

Qui est concerné ?

Les travailleurs du service d'hygiène et salubrité, de la pharmacie et en oncologie.

Comment procédera l'équipe ?

- Rencontres des responsables d'hygiène et salubrité, de pharmacie et d'oncologie
- Courtes entrevues individuelles de 14 à 18 travailleurs, avec un questionnaire, sur les activités effectuées durant la journée
- Prélèvement par frottis sur des surfaces et des mains (voir plus bas)
- Prise de notes et de photographies des surfaces frottées

Quand ?

Deux journées à l'intérieur de la même semaine de travail.

Quoi ?

Prélèvements sur les surfaces

Diverses surfaces seront frottées avec des lingettes humides (plancher, bras de fauteuil, tablettes, couvercle de poubelle, etc.)

- Dans des salles de traitement et des unités de soins en oncologie
- À la pharmacie d'oncologie
- Dans les salles de rangement du matériel d'hygiène et salubrité et sur des équipements



Prélèvements sur les mains

Prélèvements effectués avec une lingette sur les deux mains de 14 à 18 travailleurs

- En hygiène et salubrité
- À la pharmacie
- Dans les salles de traitement et des unités de soins en oncologie



Votre consentement

Nous vous demanderons de signer un formulaire de consentement pour confirmer que vous nous autorisez à faire un prélèvement sur vos mains et que vous acceptez de répondre à un questionnaire sur vos activités.

Votre nom ne sera associé ni au questionnaire ni au prélèvement effectué sur la surface de vos mains. L'anonymat est assuré.

Votre décision de participer

Toute participation est volontaire.

Vous pouvez retirer votre consentement à n'importe quel moment en le mentionnant à un membre du groupe de recherche.

Diffusion des résultats

- N.B. Aucun résultat individuel ne vous sera remis car il s'agit de résultats de recherche exploratoires
- Analyse des lingettes au laboratoire du Centre de toxicologie de l'INSPQ à Québec
- Présentation des résultats des analyses anonymes à chaque centre hospitalier et distribution du résumé des résultats sous forme d'un dépliant
- Rédaction d'un article pour la revue *Objectif Prévention* de l'ASSTSAS
- Rédaction du rapport scientifique publié par l'IRSSST

Partenaires du projet

Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales (ASSTSAS)

Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS) de Laval

Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS) de la Montérégie-Centre (Hôpital Charles-Le Moyne)

Association Hygiène et salubrité en santé (AHSS)

Fédération de la santé et des services sociaux-Confédération des syndicats nationaux (FSSS-CSN)

NOS RECHERCHES

Travaillent pour vous !

Équipe de recherche

Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSSST) :

France Labrèche, Brigitte Roberge

URPP du CHU Sainte-Justine :

Jean-François Bussièrès

Centre de toxicologie de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) :

Nicolas Caron

Université de Montréal :

France Labrèche, Jean-François Bussièrès

Université
de Montréal

irsst

URPP
Unité de Recherche
en Pratique
Pharmaceutique

CTQ
Centre de
toxicologie
du Québec

Pour communiquer avec l'équipe de recherche

IRSSST

Prévention des risques chimiques et biologiques

505, boul. de Maisonneuve Ouest

Montréal, QC, H3A 3C2

Téléphone : 514 288-1551

France Labrèche, poste 278

France.labrèche@irsst.qc.ca

ou Brigitte Roberge, poste 295

brigitte.roberge@irsst.qc.ca

Version 9 mars 2017

ÉTUDE SUR L'EXPOSITION POTENTIELLE AUX ANTINÉOPLASIQUES EN MILIEU HOSPITALIER



irsst

Cette recherche est financée par
l'Institut de recherche Robert-Sauvé en
santé et en sécurité du travail

ANNEXE B : RÉSUMÉ DE LA MÉTHODE ANALYTIQUE (d'après Chauchat *et al.*)

La préparation du matériel de prélèvement, effectuée au laboratoire du CTQ, consistait à découper du tissu Wypall® X-60 (Kimberly Clark Professional, Newton Square, PA, États-Unis) en lingettes de 6 cm par 8 cm, à placer chaque lingette dans un tube à vis en polypropylène de 50 mL (Sarstedt) dans lequel était ajouté un millilitre d'une solution contenant 10 % de méthanol et 90 % d'acétate d'ammonium 5 mM. Après le prélèvement, les lingettes étaient réinsérées dans les tubes à vis placés sur la glace puis conservés entre 2 et 8 °C jusqu'à leur envoi au CTQ par courrier express.

Avant l'analyse, 10 mL de la solution d'extraction (phase mobile) et des étalons internes ont été ajoutés à chaque tube, qui a ensuite été agité mécaniquement pendant 10 minutes. Chaque échantillon a été préparé en utilisant deux dilutions, ce qui a permis de quantifier sept médicaments antinéoplasiques (cyclophosphamide, ifosfamide, méthotrexate, cytarabine, gemcitabine, 5-fluorouracile, irinotécan). Trois autres antinéoplasiques ont été détectés, mais non quantifiés (docétaxel, paclitaxel et vinorelbine), car il n'a pas été possible de rencontrer les critères de validation du CTQ pour une méthode quantitative.

Les extraits ont été analysés par chromatographie en phase liquide à très haute performance couplée à la spectrométrie de masse (UPLC-MS-MS; système chromatographique Acquity UPLC couplé avec un spectromètre de masse tandem Xevo TQ-S, Waters, Milford, MA, États-Unis). La chromatographie a été effectuée en deux lots injectés en utilisant les mêmes paramètres chromatographiques, sur une colonne Acquity UPLC HSS C18 T3 (2,1 mm, 100 Å, 1,8 µm; Waters, Milford, MA, États-Unis), et en utilisant un gradient croissant, sur trois minutes, de 2/98 d'acétonitrile/acide formique 0,1 % à 60/40 acétonitrile/acide formique 0,1 %. Les résultats ont été exprimés en ng/mL et convertis en ng/cm² selon l'aire frottée.

Les limites de détection (LD) et de quantification (LQ) de la méthode ont été établies sur la base de la variance de mesures répétées de l'ion quantificateur d'un seul échantillon contenant une petite quantité de chaque antinéoplasique. L'écart-type (ÉT) obtenu a ensuite été utilisé pour établir les limites (LD = 3 * ÉT; LQ = 10 * ÉT). Un échantillon était considéré positif pour un médicament si la valeur mesurée était au-dessus de la LD et si le pic du quantificateur était dans les limites de la tolérance maximale observées en moyenne pour les étalons, selon les critères de confirmation (ratio signal/bruit ≥ 3, temps de rétention ± 0,02 min, ratio des ions quantificateur/qualifiant ± 20 %). Pour les ANP générant un signal ionique de qualification plus faible (n'atteignant pas le ratio signal/bruit ≥ 3), la « LD fonctionnelle » a été définie comme la valeur la plus basse entre la LQ et la LD ou la valeur d'étalonnage la plus basse montrant un rapport signal/bruit satisfaisant.

ANNEXE C : RÉSULTATS PRÉSENTÉS SELON LA LIMITE DE QUANTIFICATION

Tableau 14. Résultats descriptifs^a des valeurs quantifiées pour sept antinéoplasiques (ensemble des sites de prélèvement)

Antinéoplasique	Nombre > LQ (n = 212)	% > LQ	Concentration des valeurs quantifiées (ng/cm ²)				
			Min	Méd	75 ^e p	95 ^e p	Max
Cyclophosphamide	75	35	0,0020	0,017	0,073	0,44	20
Cytarabine	1	0,5	-	-	-	-	0,12
5-fluorouracile	24	11	0,20	0,43	1,8	19	49
Gemcitabine	61	29	0,0020	0,026	0,17	1,5	5,0
Ifosfamide	11	5	0,0031	0,046	0,049	0,14	0,15
Irinotécan	31	15	0,0011	0,015	0,12	1,9	3,6
Méthotrexate	15	7	0,0036	0,032	0,076	2,5	6,4

75^e p et 95^e p, 75^e et 95^e percentiles; > LQ, au-dessus de la limite de quantification; Max, maximum; Méd, médiane; Min, minimum; ng/cm², nanogrammes par centimètre carré.

^a les valeurs < LQ n'ont pas été prises en compte dans les calculs descriptifs.

ANNEXE D : PROPORTION DE SITES CONTAMINÉS SELON LE DÉPARTEMENT

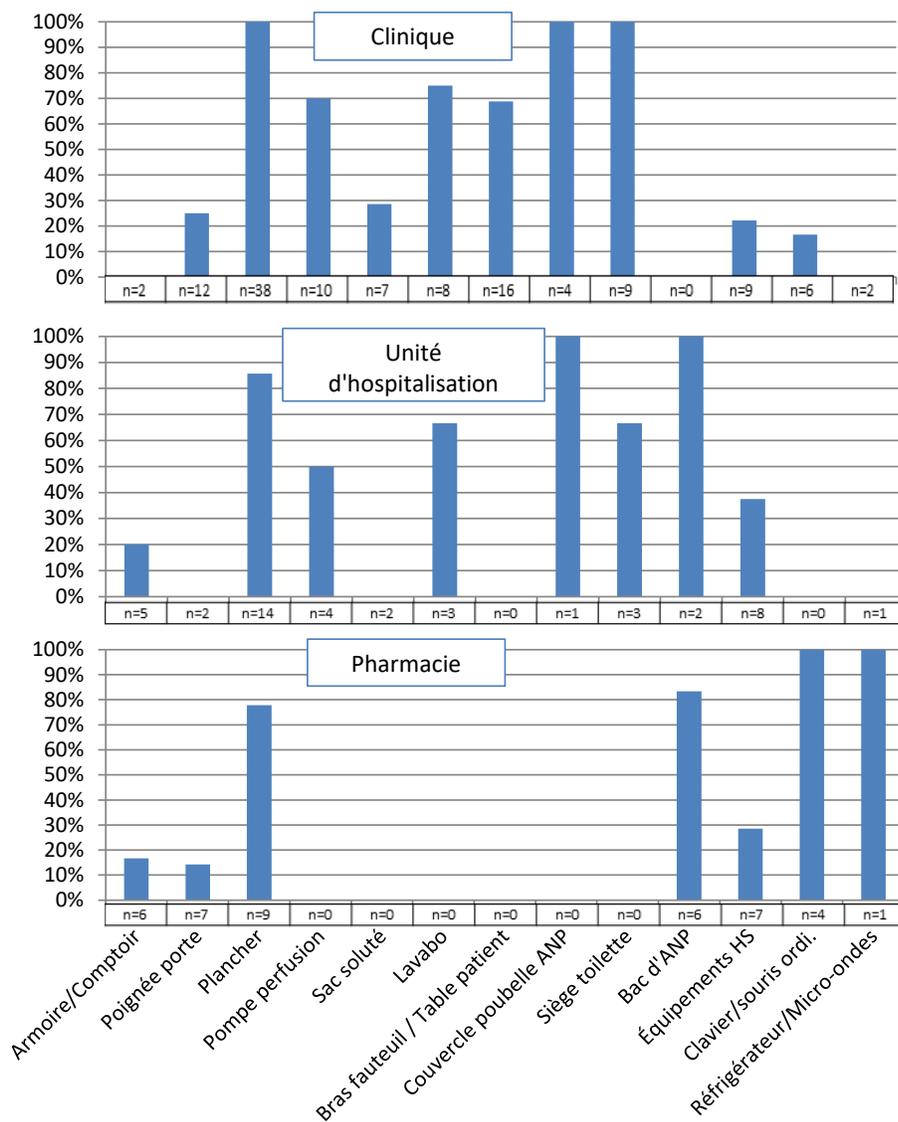


Figure 6. Proportion de prélèvements contaminés par au moins un antinéoplasique, selon le site, par département.

ANNEXE E : FACTEURS INFLUENÇANT LA CONTAMINATION

Tableau 15. Modèles finaux expliquant la détection d'antineoplasiques sur les prélèvements

	Modèle 1					Modèle 2					Modèle 3				
	B	Écart-type	Sig.	Exp(B)	IC 95 %	B	Écart-type	Sig.	Exp(B)	IC 95 %	B	Écart-type	Sig.	Exp(B)	IC 95 %
Hôpital	-0,133	0,406	0,744	0,876	0,40-1,94										
Département															
Pharmacie	Réf.							0,433							
Unité d'hospitalisation	-0,086	0,621	0,890	0,917	0,27-3,10	-0,178	0,610	0,770	0,837	0,25-2,77					
Clinique	0,466	0,551	0,397	1,593	0,54-4,69	0,424	0,532	0,426	1,528	0,54-4,34					
Jour : Lundi (c. jeudi)	0,536	0,399	0,179	1,709	0,78-3,74										
Site de prélèvement															
Comptoir/armoire	Réf.							0,000							
Poignée porte	0,018	0,982	0,985	1,018	0,15-6,97	0,027	0,969	0,978	1,027	0,15-6,86	0,258	0,949	0,786	1,294	0,20-8,31
Plancher	4,213	0,948	0,000	67,588	10,55-433,13	4,180	0,942	0,000	65,386	10,32-414,45	4,362	0,927	0,000	78,375	12,75-481,77
Pompe perfusion	2,100	0,993	0,034	8,169	1,17-57,25	2,061	0,987	0,037	7,853	1,14-54,30	2,293	0,950	0,016	9,900	1,54-63,69
Sac soluté	0,128	1,157	0,912	1,136	0,12-10,98	0,155	1,150	0,893	1,168	0,12-11,13	0,452	1,111	0,684	1,571	0,18-13,86
Lavabo	2,456	1,067	0,021	11,655	1,44-94,29	2,452	1,059	0,021	11,616	1,46-92,57	2,686	1,024	0,009	14,667	1,97-109,20
Fauteuil/table	2,125	1,009	0,035	8,374	1,16-60,49	2,080	0,999	0,037	8,006	1,13-56,75	2,493	0,939	0,008	12,100	1,92-76,23

	Modèle 1					Modèle 2					Modèle 3				
	B	Écart-type	Sig.	Exp(B)	IC 95 %	B	Écart-type	Sig.	Exp(B)	IC 95 %	B	Écart-type	Sig.	Exp(B)	IC 95 %
Poubelle	2,497	1,167	0,032	12,151	1,23-119,77	2,428	1,149	0,035	11,333	1,19-107,82	2,621	1,136	0,021	13,750	1,48-127,47
Siège toilette	3,901	1,330	0,003	49,472	3,65-670,61	3,870	1,324	0,003	47,948	3,58-641,72	4,103	1,297	0,002	60,500	4,76-768,49
Récipient ANP	3,796	1,337	0,005	44,524	3,24-611,99	3,708	1,325	0,005	40,779	3,04-547,60	3,651	1,317	0,006	38,500	2,92-508,46
Équipement HS	0,731	0,912	0,423	2,077	0,35-12,40	0,715	0,900	0,427	2,044	0,35-11,93	0,817	0,890	0,359	2,265	0,40-12,97
Clavier/souris	1,660	1,046	0,113	5,257	0,68-40,88	1,461	1,016	0,150	4,310	0,59-31,55	1,705	0,995	0,087	5,500	0,78-38,70
Réfrigérateur/Micro-ondes	0,162	1,378	0,907	1,176	0,08-17,51	-0,023	1,347	0,986	0,977	0,07-13,69	0,095	1,338	0,943	1,100	0,08-15,15
Constante	-1,940	0,848	0,022	0,144		-1,715	0,822	0,037	0,180		-1,705	0,769	0,027	0,182	
-2 Log vraisemblance*	187,550					189,551					191,223				
R ² de Nagelkerke / pseudo R ²	0,495 / 0,339					0,487 / 0,332					0,480 / 0,326				
Test Hosmer-Lemeshow	p = 0,920					p = 0,579					p = 1,000				
Exactitude de classement	Prélèvement positif : 84,5 % / Global : 78,8 %					Prélèvement positif : 84,5 % / Global : 78,3 %					Prélèvement positif : 87,6 % / 80,2 %				

B, coefficient (beta); Sign., signification statistique; IC 95 %, intervalle de confiance de 95 %

* -2 Log de vraisemblance initial : 283,833