

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMÇEN



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLÔME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

**Dosage du Méthotrexate urinaire chez les professionnels de
santé du service d'Hématologie du CHU et CLCC Tlemcen**

Présenté par :

Monsieur ABED Houssam Eddine
Monsieur ALLAL Ibrahim Fadl Allah

Soutenu le 06-10-2021

Le Jury

Président :

Dr A.Djelti

Maitre assistant en Médecine Nucléaire CHU-Tlemcen

Membres :

Dr F.Z.BENABED

Maitre assistante en Pharmacologie CHU-Tlemcen

Dr A.BARKA

Assistante en Toxicologie CHU-Tlemcen

Encadreur :

Dr D.MILOUD ABID

Maitre assistante en Toxicologie CHU-Tlemcen

Co-encadreur :

Pr B.BENZINEB

Professeur en Hématologie CHU-Tlemcen

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciements

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات

Nous tenons tout d'abord à remercier DIEU le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui nous voudrions témoigner toute notre reconnaissance. Nous souhaitons ici les en remercier.

Nous tenons à remercier sincèrement Dr Miloud Abid. D qui, en tant que directrice de thèse, s'est toujours montré à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce travail, ainsi pour l'inspiration, l'aide, le temps qu'elle a bien voulu nous consacrer et la confiance qu'elle nous a accordé en acceptant d'encadrer ce travail doctoral.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury Dr B.Djelti, Dr A.BARKA et Dr F.Z.BENABED pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.

Un grand merci à Pr. HENAOUI Latifa pour nous accorder son temps pour l'étude épidémiologique.

On n'oublie pas nos familles pour leur contribution, leur soutien et leur patience.

Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à tous nos proches et amis, qui nous ont toujours encouragés au cours de réalisation de ce mémoire.

Dédicaces

A ma très chère maman

Au meilleur des pères

Qu'ils trouvent en moi la source de leur fierté A qui je dois tout

A m'as Sœur Imane

A qui je souhaite un avenir radieux plein de réussite

A mes frères

A mes Amis

A tous ceux qui me sont chers

A mon binôme Ibrahim

J'ai beaucoup apprécié ton implication, ton souci du détail et toutes ces heures que tu as passé à mes côtés pour m'aider... Encore merci pour ta collaboration. Nous avons formé une bonne équipe. Je suis impatient de travailler à nouveau avec toi.

A toutes les personnes qui ont permis
La réalisation de ce projet.

ABED Houssam Eddine

Dédicaces

A mes très chers parents

Je ne saurais vous exprimer mon amour et ma gratitude envers vous. Vos soins, vos sacrifices et votre soutien permanent m'ont permis d'avancer et d'en arriver là. Je prie Dieu de vous protéger, de vous procurez santé, bonheur, et longue vie incha allah. J'espère avoir exaucé vos vœux.

Une pensée reconnaissante va enfin à toute ma famille qui a su me soutenir durant cette période notamment mon frère Mohammed et mes deux sœur Fatima et Meriem qui ont su me donner du temps libre et du courage pour achever ce travail.

Je souhaite personnellement remercier mon binôme et ami Houssam, avec lequel j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler. Nous avons formé une très belle équipe, je te remercie donc pour tout ce que tu m'as apporté au cours de ces six dernières années partagées.

ALLAL Ibrahim Fadl Allah

Table des matières

Liste Des Tableaux

Liste des Figures

Liste des abréviations

Introduction

Problématique

PARTIE THEORIQUE

I. Etude monographique du Méthotrexate	2
I.1.1. Généralités.....	3
I.1.2. Traitement anticancéreux :	3
I.1.3. Mécanisme de cancérogenèse :	3
I.1.4. Les agents carcinogènes :	4
I.1.4.1.Cancérogènes chimiques, physique et biologique :	4
I.1.4.2. Virus cancérigènes	4
I.1.4.3. Cancérogène physique :	5
I.1.5. Thérapies anticancéreuses	5
I.1.6. Classification des traitements anticancéreux.....	6
I.1.6.1. Traitements locorégionaux	6
I.1.6.1.1. Traitement chirurgical	6
I.1.6.1.2 Radiothérapie et radio sensibilisants	6
I.1.6.2 Traitements généraux	6
I.1.6.2.1 Immunothérapie	6
I.1.6.2.2 Hormonothérapie.....	7
I.1.6.2.3. Chimiothérapie Cytotoxiques.....	7
I.1.6.2.3.1. Historique	7
I.1.6.2.3.2. Définition	8
I.1.6.2.3.3. Classification des médicaments anticancéreux	8
I.2. Méthotrexate :	13

I.2.1. Toxicocinétique du méthotrexate	13
I.2.1.1. Absorption :.....	13
I.2.1.2. Distribution :	14
I.2.1.2.1. Diffusion sanguin (Transport sanguin) :	14
I.2.1.2.2. Diffusion Tissulaire :.....	14
I.2.1.3. Métabolisme :.....	14
I.2.1.4. Élimination :.....	14
I.2.2. Mécanisme d'action pharmacologique :.....	15
I.2.2.1. Action anti-métabolique :.....	15
I.2.2.2. Action anti-inflammatoire :.....	16
I.2.2.3. L'effet est immunosuppresseur :.....	17
I.2.3. Toxicité du MTX.	18
I.2.3.1. Toxicité générale :.....	18
I.2.3.1.1. Hématotoxicité :.....	18
I.2.3.1.2. Toxicité cutanée et muqueuse	18
I.2.3.1.3. Tératogénicité:.....	18
I.2.3.2. Toxicité Spcifique :	18
I.2.3.2.1. Hépatotoxicité :	18
I.2.3.2.2. Toxicité pulmonaire :	18
I.2.3.2.3. Neurotoxicité :.....	19
I.2.3.2.4. Néphrotoxicité.....	19
I.2.4. Symptomes d'intoxication :	19
I.2.4.1. En Aigu :	19
I.2.4.2. En Chronique :	20
I.2.5. Traitement de l'intoxication :.....	20
I.2.5.1. Traitement évacuateur et épurateur	20
I.2.5.1.1. Hyperhydratation et hydratation alcaline :.....	20

I.2.5.1.2. Charbon activé :	20
I.2.5.1.3. Dialyse	20
I.2.5.2. Traitement antidotal	20
I.2.5.2.1. Supplémentation en acide folinique	20
I.2.5.2.2. Thymidine	21
I.2.5.2.3. La carboxypeptidase G2	21
I.2.5.3. Traitement symptomatique :	21
I.2.5.3.1. Mucite :	21
I.2.5.3.2. Anémie:	21
I.2.5.3.3. Thrombocytopénie :	22
I.2.5.3.4. Leucopénie :	22
I.2.5.3.5. Nausée et vomissements:	22
I.2.5.3.6. Anatoxine rénale :	22
I.2.6. Analyse toxicologique :	23
II. EXPOSITION DES PROFESSIONNELS DE SANTE	25
II.1. Services concernés par les anticancéreux :	26
II.1.1. Oncologie	26
II.1.2. Hématologie	27
II.1.3. Pneumologie :	27
II.1.4. Pédiatrie	27
II.2. Sources d'exposition :	28
II.2.1. Liées aux tâches quotidiennes	28
II.2.2. Liées à la contamination d'air	28
II.2.3. Liée à la contamination des gants et des mains	29
II.2.4. Liée aux contaminations surfaciques	30
II.3. Evaluation de l'exposition professionnelle aux médicaments CTX	31
II.3.1. Surveillance des bio marqueurs d'exposition	31

II.3.2. Surveillance de l'environnement	31
II.3.2.1. Contrôle de la contamination des surfaces :.....	31
II.3.2.2. Contrôle de la contamination de l'air :.....	32
II.3.3. Bio marqueurs des dommages causés à l'ADN et aux chromosomes :.....	32
II.3.3.1. Concentration urinaire du 8-hydroxy-2-désoxyguanosine (8-OHdG).....	32
II.3.3.2. Test des comètes	33
II.3.3.3. Le test du micronoyau.....	34
II.3.3.4. Test d'aberration chromosomique.....	34
II.4. Effets toxiques	35
II.4.1. Génotoxique.....	35
II.4.2. Cancérogène.....	36
II.4.3. Reprotoxique.....	36
II.5. Les mesures de protection contre la contamination aux anti cancéreux.....	37
II.5.1. Les mesures de protection technique (Collectives)	37
II.5.2. Les mesures organisationnelles.....	38
II.5.3. Les mesures de protection personnelle	38
II.5.4. La surveillance en médecine du travail.....	38
PARTIE PRATIQUE	39
I. Matériel et méthodes	40
I.1. Type, lieu et durée de l'étude :.....	41
I.2. Objectif de l'étude.....	41
I.2.1. Principale.....	41
I.2.2. Secondaire	41
I.3. Population étudiée	41
I.4. Critères d'inclusion	41
I.5. Aspect éthique	41
I.6. Recueil des données	42

I.7. Recueil des échantillons	43
I.8. Acheminement et conservation	43
I.9. Matériel utilisé.....	43
I.9.1. Réactifs et solutions	43
I.9.2. Consommables	44
I.9.3. Appareillage	44
I.10. Méthode analytique	45
I.10.1. Phase pré analytique.....	45
I.10.1.1. Prétraitement des échantillons :.....	45
I.10.2. Reconstitution des réactifs et des calibrateurs :.....	45
I.10.1.3. Etablissement de la courbe d'étalonnage :	46
I.10.1.4. Dilution des contrôles :	46
I.10.2. Phase analytique proprement dite :	46
I.10.3. Phase post-analytique	47
I.11. Analyse statistique.....	47
I.11.1. Statistique descriptive	47
I.11.2. Statistique comparative	47
II. Résultats.....	49
II.2. Analyse du MTX.....	52
II.2.1. En fonction de la détectabilité :.....	52
II.2.2. En fonction du Genre	53
II.2.3. En Fonction de l'Age :	53
II.2.4. En fonction du nombre d'années d'ancienneté au poste de travail	54
II.2.5. En fonction de lieu de travail	55
II.2.6. En fonction du tabagisme.....	56
II.2.7. En fonction de l'alimentation au poste de travail.....	57
II.2.8. En fonction de la nature du poste de travail	58

II.2.9. En fonction des accidents d'exposition au anti-cancéreux.....	59
II.2.10. En fonction du type d'exposition au MAC.....	60
II.2.11. En fonction des moyens de Protection collective	61
II.2.12. En fonction du type du masque porté.....	62
II.2.13. En fonction du port des gants.....	63
II.2.14. En fonction des vêtements de travail	64
II.2.15. En fonction du port des Lunettes	64
II.2.16. En fonction des évènements reprotoxiques.....	65
III. Discussion.....	66
IV. Conclusion	71
Annexes	73
Références bibliographiques.....	93

Liste Des Tableaux

Liste Des Tableaux

Tableau I Classification des médicaments anticancéreux en fonction des cibles thérapeutiques (37)	10
Tableau II Résumé des méthodes analytiques utilisé pour le MTX.....	23
Tableau III Tableau concentrations des calibrateurs du MTX.....	44
Tableau IV Les flacons de contrôles TDM 1 ,2 et 3	44
Tableau V Tableau concentration dilué des calibrateurs.....	46
Tableau VI Tableau concentration dilué des contrôles	46
Tableau VII Description sociodémographique de la population.....	50
Tableau VIII études sur la surveillance	68

Liste des Figures

Liste des Figures

Figure 1 vue générale des étapes de la transformation vers une cellule cancéreuse	4
Figure 2 Cibles des principaux anticancéreux cytotoxiques	9
Figure 3 Différents types de la chimiothérapie (36).....	10
Figure 4 Mode d'action du MTX après pénétration cellulaire (61)	16
Figure 5 Concentration extracellulaire de l'adénosine suite à l'administration de MTX	17
Figure 6 Structure de 8-OHdG.	33
Figure 7 Siemens Viva-E system	45
Figure 8 Principe de la méthode EMIT	47
Figure 9 Fréquence de contamination au MTX.....	52
Figure 10 Contamination au MTX en fonction du genre	53
Figure 11 Contamination au MTX en fonction de l'âge	53
Figure 12 Contamination au MTX en fonction du nombre d'année d'ancienneté au poste de travaille.....	54
Figure 13 Contamination au MTX en fonction du lieu de travail	55
Figure 14 Contamination au MTX en fonction du tabagisme.....	56
Figure 15 Contamination au MTX en fonction de l'alimentation au poste de travaille.....	57
Figure 16 Contamination au MTX en fonction de la nature du poste de travaille	58
Figure 17 Contamination au MTX en fonction des accidents d'exposition au anti-cancéreux	59
Figure 18 Contamination au MTX en fonction du type d'exposition au MAC	60
Figure 19 Contamination au MTX en fonction des moyens de protection collective.....	61
Figure 20 Contamination au MTX en fonction du type du masque	62
Figure 21 Contamination au MTX en fonction du port de gants	63
Figure 22 Contamination au MTX en fonction des vêtements de travaille	64
Figure 23 Contamination au MTX en fonction du port des lunettes.....	64
Figure 24 Contamination au MTX en fonction des antécédent reprotoxique	65

Liste des abréviations

Liste des abréviations

MTX : Méthotrexate

CP : Cyclophosphamide

DXR: Doxorubicin

Pt: Platinium

IFO: Ifosfamide

5-FU: 5-Fluorouracil

CIRC : Centre international de recherche sur le cancer

ADN : Acide Désoxyribonucléique

KSHV : herpès associé au sarcome de Kaposi

EBV : virus d'Epstein-Barr

HTLV-1 : lymphotrope humain à cellules T de type 1

THF : tétrahydrofolate

CLCC : Centre de lutte contre le cancer

CHU : Centre hospitalo-universitaire

EMIT : Méthode immunoenzymatique

FPIA : immunopolarisation de fluorescence

RIA : Méthode radio immunologique

HPLC : Chromatographie liquide haute performance

EPI : Equipements de protection individuelle

ROS : Espèces réactives de l'oxygène

8-OHdG : 8-hydroxy-2-désoxyguanosine

CA : Chromosomiques mutagènes

MN : Micronoyaux

AC : Aberrations chromosomiques

CTX : Cytotoxiques

FBAL : Fluoro Béta-Alanine

Introduction

Le risque et l'impact sur le bien-être du personnel de santé de l'exposition professionnelle aux médicaments antinéoplasiques sont bien connus depuis plus de 30 ans et largement documentés. Cette question a suscité une prise de conscience croissante chez les pharmaciens et les infirmières.

Les médicaments antinéoplasiques ont des effets indésirables cancérigènes, mutagènes et reproductifs bien établis chez les patients qui reçoivent ces agents. La plupart sont dangereux pour la santé à certains égards.

En 2004, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a émis un document sur la sécurité des travailleurs manipulant les médicaments dangereux, suivi de la publication en 2006 de la liste de ces médicaments (1). Même si les lignes directrices de sécurité sont pratiquées, une quantité des cytostatiques non négligeable persiste dans l'environnement du travail. Les spécialistes proposent l'utilisation des dispositifs à circuit fermé malgré leur coût élevé (2). En Algérie, les textes réglementaires font défaut, ils se limitent aux instructions et circulaires ministérielles. Ces textes classent les cytostatiques dans la rubrique des médicaments dangereux nécessitant une surveillance particulière et insistent sur la disponibilité des moyens de protection et l'organisation de la manipulation de ces médicaments sans précision des modalités.

L'objectif principale de notre étude est d'évaluer l'exposition des professionnels de la santé du service d'hématologie au CHU et au CLCC aux anticancéreux, en particulier au MTX .

Problématique

Il existe à l'heure actuelle d'innombrables études internationales sur l'évaluation de l'exposition des professionnels de santé aux médicaments cytotoxiques concernant les marqueurs d'exposition, les marqueurs d'effets et les conséquences de l'exposition prolongée. En Algérie, la plupart des études réalisées et publiées dans ce domaine concerne les habitudes des infirmiers et la protection utilisée.

Il s'avère donc important de mener des travaux sur le dosage des médicaments cytotoxiques pour estimer l'état d'exposition dans les hôpitaux algériens et sensibiliser les travailleurs de santé sur l'importance des moyens protection contre les agents chimiques.

PARTIE
THEORIQUE

I. Etude monographique du Méthotrexate

I.1.1. Généralités

Le cancer est une maladie génétique non héréditaire(3), dans laquelle certaines cellules de l'organisme adoptent des comportements anormaux, qui se caractérisent par leur indépendance vis-à-vis des signaux cellulaires,

Le cancer est un événement pathologique relativement rare. En effet, d'un point de vue génétique, les cellules constitutives des tumeurs cancéreuses sont presque toujours issues de la prolifération incontrôlée d'une seule cellule anormale(3).

aujourd'hui le cancer touche 25 millions de personnes dans le monde(4).

I.1.2. Traitement anticancéreux :

L'oncologie est la science qui s'intéresse à la nature, l'étiologie, la prévention, le diagnostic, le traitement, la réhabilitation et les soins palliatifs de l'ensemble des maladies que l'on nomme « le cancer ». Elle comprend : la chirurgie, l'oncologie médicale (médecine interne), la radiothérapie, l'anatomie pathologique et comprend, de nos jours, les recherches clinique et fondamentale. (5, 6)

I.1.3. Mécanisme de cancérogenèse :

L'environnement, l'alimentation et le tabagisme, les rayonnements ionisants(7) , certains facteurs chimiques(8) ou physiques, certains virus ou facteurs spontanés(9) jouent un rôle très important dans la tumorigenèse. Ces facteurs liés au mode de vie peuvent être modifiés pour prévenir la plupart des cancers. L'exposition à des agents cancérogènes, les changements hormonaux affectés par l'accouchement et le contrôle des naissances et l'exposition aux virus sont les causes profondes de ces facteurs liés au mode de vie.

En raison de ces facteurs, le génome peut être altéré et le système de réparation peut parfois être défectueux, de sorte que les cellules conserveront certains changements (altérations), affectant parfois le système de régulation de la prolifération. Elle ne répond plus correctement aux signaux environnants et n'est soumise à aucune surveillance. Ensuite, la cellule entre dans un processus d'anarchie, par l'accumulation continue d'anomalies génétiques, conduisant au développement de cellules cancéreuses. La biologie moléculaire et la génétique permettent de déterminer les changements génétiques qui se produisent dans les éléments régulateurs de la différenciation, de la division et de la mort cellulaires(10).

La naissance d'un cancer est un processus en plusieurs étapes, dans lequel l'accumulation de modifications dans différents gènes au cours de la division cellulaire offre des avantages sélectifs pour les clones mutants. Les cellules générées à partir de la première cellule mutante (clone) forment une tumeur. Il devient de plus en plus agressif envers l'environnement et perd progressivement le contrôle. Le cancer est causé par une grave perturbation de la communication cellulaire. Elle se caractérise par un clonage cellulaire incontrôlé et l'absence de prolifération cellulaire indéfinie, de perte de différenciation et de mort cellulaire. Cette prolifération conduit à la destruction du tissu d'origine et des tissus environnants. Si elle n'est pas traitée, l'invasion entraînera la mort de l'individu.(10)

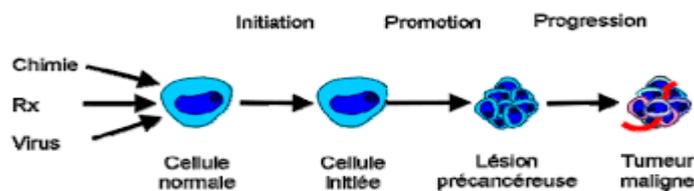


Figure 1 vue générale des étapes de la transformation vers une cellule cancéreuse

L'initiation est un processus irréversible par lequel des dommages permanents à l'Acide Désoxyribonucléique (ADN) sont produits et transmis aux cellules filles (Figure 1). La molécule qui produit ce point de départ est génétiquement toxique (génétoxiques). La mutation résultante est l'ajout d'un produit à la molécule d'ADN (adduit) entre le cancérigène chimique et le nucléotide de l'ADN(11, 12).

I.1.4. Les agents carcinogènes :

I.1.4.1.Cancérogènes chimiques, physique et biologique :

Leur structure chimique et leur source sont très variés. Ils proviennent de produits industriels ou naturels et peuvent se retrouver dans les aliments, l'air ou l'eau, mais ils peuvent aussi être endogènes lorsqu'il s'agit de certains métabolites(13).

I.1.4.2. Virus cancérigènes

Depuis la découverte de la leucémie aviaire par ELLERMANN en 1908 et de la tumeur aviaire du poulet (sarcome de Rous) décrite par Rous en 1911, le cancer à

transmission virale est connu. En 1930, SHOPE a publié une étude similaire chez le lapin et a identifié un poxvirus(14, 15).

La cause directe du cancer causé par ces virus a été confirmée et classée. Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé le virus du papillome humain (types 16 et 18) comme cancérogènes pour l'homme et agent causal du cancer du col de l'utérus(16, 17).

De plus, le virus de l'herpès associé au sarcome de Kaposi (KSHV) Le virus de l'hépatite B du sarcome de Kaposi(18), le virus de l'hépatite B est associé avec cancer du foie(19) et le virus d'Epstein-Barr (EBV) est associé au cancer du nasopharynx(20). Le virus lymphotrope humain à cellules T de type 1 (HTLV-1) est le seul rétrovirus connu pour provoquer le cancer chez l'homme.

L'agent pathogène de la fièvre typhoïde, le sérotype de Salmonella enterica sérovar Typhi (Salmonella typhi), établit des infections chroniques dans la vésicule biliaire et le cancer du foie et de la vésicule biliaire(21, 22).

I.1.4.3. Cancérogène physique :

Deux types de rayonnements semblent favoriser le développement du cancer : les rayonnements ionisants et les rayonnements ultraviolets. Deux effets ont été observés : la mort cellulaire et la transformation maligne des cellules.

I.1.5. Thérapies anticancéreuses

Il existe plusieurs traitements pour La prise en charge du cancer, Leur emploi dépend des différents critères propres au type de cancer qui se présent chez le patient incluant le stade de la maladie et la présence ou l'absence de métastases. L'emploi de ces stratégies offre une alternative thérapeutique intéressante mais comporte un certain nombre d'effets secondaires, sans compter leur efficacité limitée.

I.1.6. Classification des traitements anticancéreux

I.1.6.1. Traitements locorégionaux

I.1.6.1.1. Traitement chirurgical

La chirurgie est la seule stratégie thérapeutique qui permette d'éradiquer totalement la maladie, uniquement à son stade le plus précoce, c'est-à-dire stade I, II même IIIa, lorsque la tumeur reste localisée, elle peut être responsable de complications fréquentes comme par exemple une diminution définitive de la capacité respiratoire dans le cas du cancer du poumon, sans compter le risque de récurrence du cancer(23, 24)

I.1.6.1.2 Radiothérapie et radio sensibilisants

La radiothérapie est l'utilisation de rayons ou de faisceaux de particules de haute énergie dans le traitement local des tumeurs cancéreuses du poumon(25). Le rayonnement utilisé est directement focalisé sur la zone où les cellules cancéreuses ont envahi et leur environnement cellulaire ce qui implique l'existence de cellules saines qui peuvent également être atteintes lors de l'emploi de cette stratégie thérapeutique. La radiothérapie est également à l'origine de nombreux effets indésirables, notamment des douleurs œsophagiennes et des irritations cutanées.(24, 26-28)

Il existe 3 techniques différentes d'irradiation qui sont parfois complémentaires :

La radiothérapie transcutanée, la curiethérapie, ainsi que la radiothérapie métabolique

I.1.6.2 Traitements généraux

I.1.6.2.1 Immunothérapie

L'immunothérapie agit principalement sur le système immunitaire du patient pour le rendre apte à détecter et attaquer les cellules cancéreuses résiduelles. On pourrait décrire l'absence des réactions immunitaires comme résultat de la mise en place d'une « glace sans tain » entre les cellules cancéreuses et les cellules du système immunitaires. L'immunothérapie abat cette « glace sans tain ».(24, 29)

I.1.6.2.2 Hormonothérapie

Les cellules tumorales du cancer prostatique du cancer du sein et de celui de l'endomètre expriment des récepteurs aux hormones qui les rendant sensibles aux traitements anti-hormonaux.

Le terme « hormonothérapie » est un abus de langage car il s'agit plutôt d'un traitement anti-hormonal, dont le principe d'empêcher la stimulation hormonale par deux grandes méthodes :

1– Diminuer la production hormonale au niveau :

➤➤ Central (ex : utilisation des agonistes de la LH-RH qui inhibent la sécrétion de LH hypophysaire) ;

➤➤ Périphérique (ex : suppression – irréversible – de la production hormonale ovarienne ou testiculaire par chirurgie ou radiothérapie ; suppression temporaire par les inhibiteurs de l'aromatase chez les femmes ménopausées dans le cancer du sein).

2– Bloquer le récepteur hormonal au niveau de la cellule tumorale par une « antihormone ».(24, 30)

I.1.6.2.3. Chimiothérapie Cytotoxiques

I.1.6.2.3.1. Historique

Le cancer est bien Loin d'être une maladie récente, les premières écritures décrivant le cancer remontent depuis l'Egypte ancienne, dans lesquelles ont décrits des cancers faciles à déceler comme celui du sein, la langue et des lèvres. Par la suite, le terme carcinos fut utilisé par Hippocrate (460-370 av. J-C) pour décrire le cancer. Carcinos (grec karkinos) signifie crabe dont la forme latinisée est le mot cancer(31).

Différent méthodes anticancéreuses étaient déjà à l'étude dans la fin du 19ème siècle.

Considéré comme le père spirituel de la chimiothérapie P. Ehrlich démontre, au début du 20ème siècle, qu'il existe une affinité entre certaines matières colorantes et les cellules vivantes (Ex: le bleu de méthylène et les tissu nerveux) (32).

Jusqu'aux années 80, la majorité des traitements médicamenteux anticancéreux ont été sélectionnés et développés tout en ignorant leur mode d'action au niveau cellulaire. Entre l'An 1981 et 2006 plus de 60% des nouvelles entités chimiques introduites étaient des produits naturels ou de leurs dérivés(33).

I.1.6.2.3.2. Définition

La chimiothérapie utilise des traitements chimiques qui provoquant un effet cytostatique (blocage du cycle cellulaire) et/ou effet cytotoxique (mort cellulaire) principalement par apoptose.

Il existe Trois principes qui régissent l'utilisation de la chimiothérapie systémique :

- 1– une fraction stable de cellules tumorales sont tuée à chaque cycle thérapeutique.
- 2– les cellules néoplasiques sont supposées répondre au traitement suivant une relation linéaire entre dose/efficacité, qui justifie l'emploi des doses les plus concentrées possibles, dans des intervalles de temps courts.
- 3– une hypothèse connue de Goldie-Coldman suggère que les tumeurs possédant un taux spontané de mutation (environ une cellule pour 100 000 et par gène). Ainsi, une tumeur contenant 10⁹ cellules (environ 1 gramme) comprendra environ 10 000 cellules résistantes à un médicament donné. Mais la résistance simultanée d'une cellule à deux médicaments ne s'observera que pour une cellule sur 10¹⁰. Donc, une efficacité supérieure des polychimiothérapies.(24)

I.1.6.2.3.3. Classification des médicaments anticancéreux

Les médicaments anticancéreux se font classé actuellement en fonction de leur mode d'action sur le cycle cellulaire, mais peuvent aussi être classé selon leur structure chimique (Figure 2 et Figure 3).(34, 35)

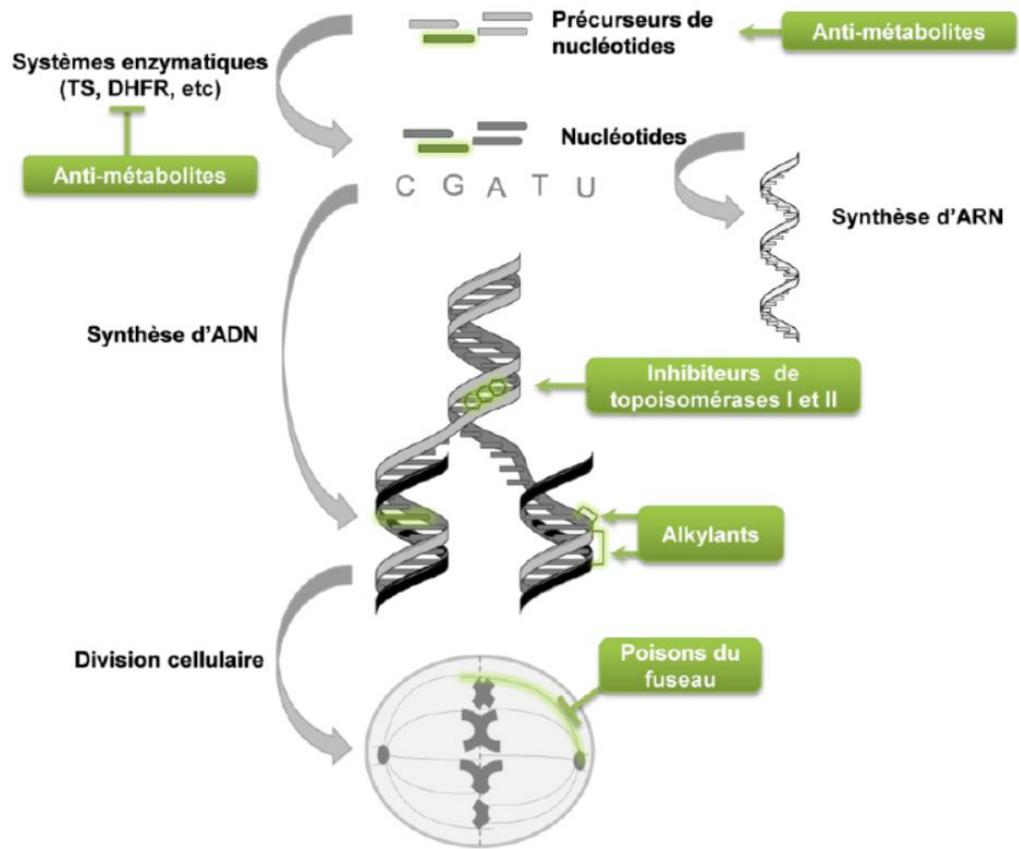


Figure 2 Cibles des principaux anticancéreux cytotoxiques

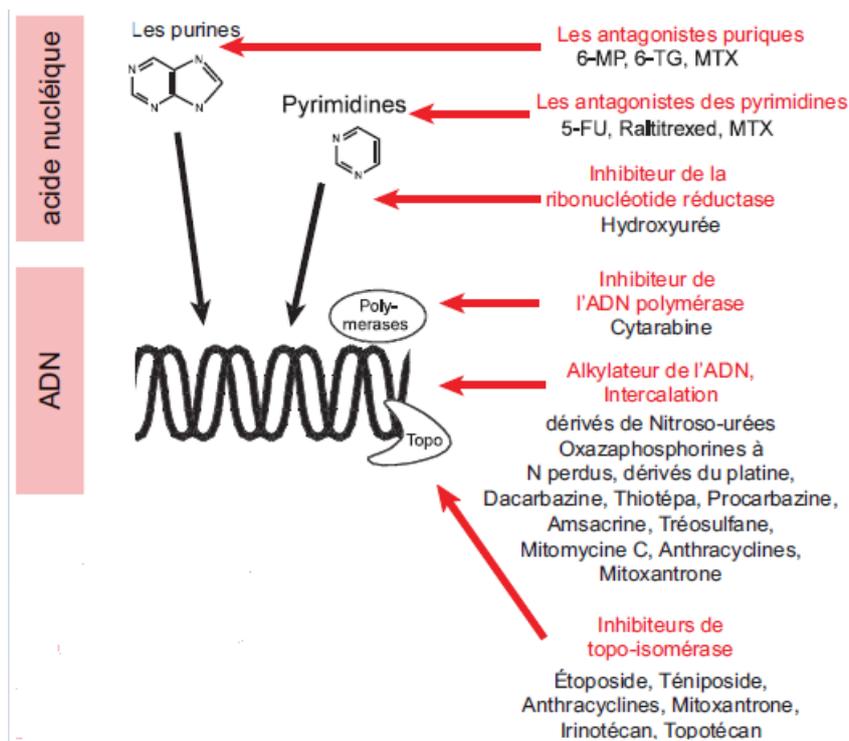


Figure 3 Différents types de la chimiothérapie (36)

Tableau I Classification des médicaments anticancéreux en fonction des cibles thérapeutiques (37)

Alkylants	les moutarde azotée :	Chlorméthine ou méchloréthamine Chlorambucil: Chloraminophene Melphalan Alkéran Le Cyclophosphamide (CP) Endoxan Ifosfamide (IFO), Holoxan
	Les nitroso-urées :	La Carmustineou BCNU (bis-chloroéthylnitroso-urée) La Lomustineou CCNU (chloroéthylcyclohexylnitroso-urée) La streptozocine « zanosar»

	<p>pénètrent dans le cerveau c'est pourquoi ils sont utilisée dans le traitement des tumeurs cérébrales.</p>	
	<p>Les Alkyl sulfonates : Cause principalement l'altération de la granulocytopoïèse, plus particulièrement la lignée myéloïde.</p>	<p>Busulfan « Myleran »</p>
	<p>Les dérivés du platine : Le platine forme des liaisons covalentes avec l'ADN par formation de ponts intra ou inter brins</p>	<p>Le cisplatine L'oxaliplatine</p>
Antimétabolites	<p>Les antifoliques : le plus utilisé des anti métabolite en chimiothérapie anticancéreuse. ce qui fait l'objet de notre étude et qui sera abordé en monographie détaillée dans les chapitres qui suivent (Chapitre II)</p>	<p>Méthotrexate (MTX) Pemetrexed Raltitrexed</p>
	<p>Les anti-puriques : Ces médicaments ressemblent à la guanine ou à l'adénine</p>	<p>La 6-MercaptoPurine La Thio-guanine</p>
	<p>Les Anti-pyrimidiques : qui ressemble à la cytosine, la thymine ou à l'uracile.</p>	<p>La Cytosine Arabinoside ou Cytarabine Le fluoro-uracile 5-FU</p>
Les intercalants	<p>Des molécules polycycliques planes, en anneau, qui en glissent entre 2 paires de bases voisine de l'ADN entraînent leur</p>	<p>La dauxorubicine La dactinomycine</p>

	éloignement et une désérialisation de la double hélice d'ADN	
Les inhibiteurs de la topoisomérase I et II	Les anti-topoisomérases de type I : Intervient après clivage en empêchent la reconstitution du brin d'ADN ce qui la synthèse correcte de l'ADN, ce qui cause un arrêt de la division cellulaire dans la phase de préparation de la mitose (phase G2).	Irinotécan topotécan
	Les anti-topoisomérases de type II : Empêchent la rupture de la liaison entre l'enzyme et l'ADN, et produit des complexes de clivage caractéristiques. Arrêt du cycle à la phase G2	Le ténoposide l'étoposide
Les agents du fuseau	Ont comme cible commune la "tubuline cytoplasmique" qui se polymérise pour construire le fuseau mitotique, ce qui bloque la mitose en métaphase.	les dérivés alcaloïdes la pervenche (Vinblastine, vincristine) les taxanes dérivés de taxusatlanticus (Paclitaxel Taxol®, Docétaxel)
Agents scindant l'ADN	active en phase G2 et G0 (cellules au repos), dégrade l'ADN en provoquant des fragmentations de sa chaîne et la libération des bases azoté.	la Bléomycine

I.2. Méthotrexate :

Le MTX est un médicament polyvalent qui a été cliniquement appliqué dans une large gamme de maladies , y compris , la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis et les maladies néoplasiques .Malgré cette ancienneté et toute l'expérience acquise, de nombreux points d'interrogations persistent sur son utilisation optimale ; sa stratégie d'utilisation diffère sensiblement d'un pays à l'autre, ainsi que sa tolérance et son efficacité a long terme et surtout sa toxicité(38)

Les applications thérapeutiques du MTX sont généralement limitée vue sa toxicité sévère à plusieurs niveau, système nerveux, rein, cœur et essentiellement au niveau du foie. Plusieurs hypothèses ont été suggérées concernant les mécanismes de la toxicité induite par le MTX. En effet, la plupart des études mettent en jeu le rôle du stress oxydatif dans ce processus qui est induit par la formation des radicaux libres. Cela aboutit à la perturbation de l'homéostasie oxydante et la perte du dysfonctionnement mitochondrial qui contribuent cliniquement à l'apparition des effets secondaires toxiques du MTX(39, 40)

I.2.1. Toxicocinétique du méthotrexate

I.2.1.1. Absorption :

- Voie digestive : Par la voie orale L'absorption du MTX administré dépend de la dose, qui est presque complète pour les doses faibles (< 20 mg par semaine) (41, 42)
- Au niveau digestif, l'absorption du MTX se fait dans le jéjunum proximal, avec apparition du pic maximal de concentration plasmatique après 2h de l'ingestion(43).
- Voie parentérale et après l'injection intramusculaire il a une absorption complétée (une biodisponibilité aux alentours de 90%)(43, 44).
- Voie cutanée : l'absorption du MTX par cette voie est négligeable (45)

I.2.1.2. Distribution :

I.2.1.2.1. Diffusion sanguin (Transport sanguin) :

Le MTX est une molécule de petite taille, circule majoritairement sous la forme liée aux protéines plasmatiques principalement avec l'albumine (entre 50% et 80%) ou sous la forme libre(46).

I.2.1.2.2. Diffusion Tissulaire :

Il est particulièrement concentré dans les organes suivants : foie, rate, rein, peau, vésicule biliaire ainsi que dans les liquides d'épanchement pleural et d'ascite(47). Son volume de distribution est estimé à 0,76l/kg, qui diffuse principalement dans l'espace extracellulaire, mais a la capacité de pénétrer les membranes cellulaires et peut pénétrer la barrière hémato-encéphalique à fortes doses(44, 46).

I.2.1.3. Métabolisme :

Le MTX subit un métabolisme hépatique et intracellulaire, en particulier dans les cellules tumorales et les cellules hépatiques. Dans la cellule, le MTX fixe un ou plusieurs résidus glutamate sous l'action de la folyl-polyglutamate synthase (FPGS) pour obtenir du polyglutamate pouvant être reconverti en MTX par des hydrolase(48, 49). au niveau hépatique une petite quantité (3-12%) est métabolisée en 7- hydroxyMTX (7 OH- MTX)(44, 50).

Le MTX est également métabolisé en acide 2,4-diamino-N10-méthyltéroïque (DAMPA) non toxique, qui représente moins de 5 % du médicament excrété dans l'urine(51-53). Le DAMPA est formé par l'hydrolyse du MTX par la carboxypeptidase bactérienne après que le MTX est sécrété par la bile dans le tractus gastro-intestinal(54).

I.2.1.4. Élimination :

- Voie Rénale : Le MTX est principalement excrété dans les reins. Au cours des 24 premières heures suivant son ingestion, 60 à 90 % de sa dose seront excrétés dans l'urine sous forme non métabolisée. Cette élimination implique principalement une filtration glomérulaire et une sécrétion tubulaire proximale partielle(55, 56).

- Voie biliaire La sécrétion biliaire de MTX est très faible, mais légèrement plus élevée chez les patients insuffisants rénaux(43). Le taux de clairance du MTX varie considérablement et diminue généralement à des doses élevées. La clairance retardée du médicament a été identifiée comme l'un des principaux facteurs conduisant à la toxicité du MTX(57). Le MTX est caractérisé par une demi-vie initiale de 1,5 à 3,5 heures et une demi-vie terminale de 8 à 15 heures(56).

I.2.2. Mécanisme d'action pharmacologique :

Le MTX est un médicament ayant trois effets principaux : effets antimétaboliques, anti-inflammatoires et immunosuppresseurs(44, 50)

I.2.2.1. Action anti-métabolique :

Il représente son rôle de base, généralement après administration de MTX à forte dose (1 à 8 g/m²)(58) pour lutter contre les tumeurs(43, 50).

Le MTX est un agent cytostatique appartenant à la famille des antifolates. Il pénètre dans la cellule via une protéine transmembranaire spécifique, qui est généralement utilisée pour transporter le folate réduit, provoquant une inhibition compétitive de la dihydrofolate réductase (DHFR), qui est la clé du métabolisme du folate, Enzyme pouvant catalyser la conversion du dihydrofolate en tétrahydrofolate (THF) ou la forme active de l'acide folique(42, 46, 48).

Une fois dans la cellule, le MTX et ses dérivés qui sont polyglutaminés se lient à l'enzyme DHFR avec une grande affinité, provoquant l'inhibition de cette dernière(44, 48). Cette étape est suivie de l'inhibition d'autres enzymes : thymidylate synthase, 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucléotide (AICAR) et glycinamide ribonucléotide (GAR) transformylase (AICARTF, GARTF) donc, le manque de bases puriques et pyrimidiques conduit à un défaut de synthèse d'ADN et d'ARN (43, 46, 59).

L'effet anti-métabolique du MTX est principalement son action sur la prolifération des cellules en phase S (cellules à prolifération rapide : cellules cancéreuses, cellules normales de l'épithélium digestif et de la moelle osseuse)(41, 60).

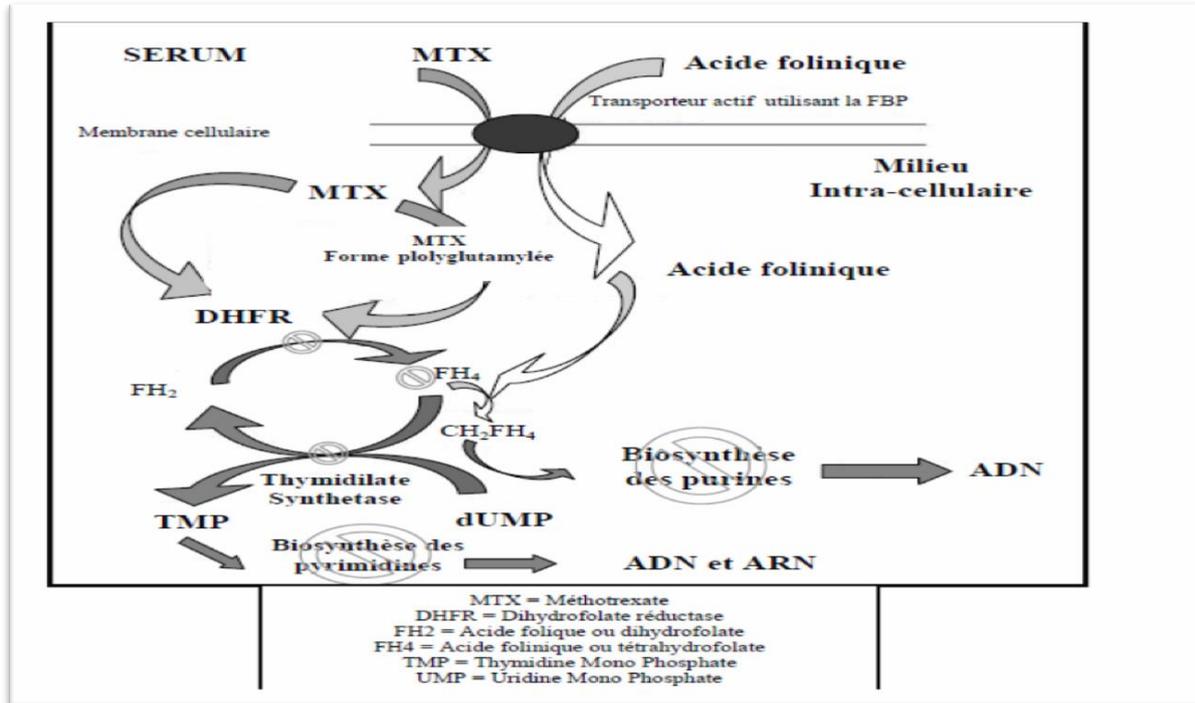


Figure 4 Mode d'action du MTX après pénétration cellulaire (61)

I.2.2.2. Action anti-inflammatoire :

Dans ce cas, l'effet du MTX semble être principalement lié à l'inhibition de l'AICAR transformylase, qui induit l'accumulation intracellulaire d'AICAR(62).

L'inhibition du MTX et de ses métabolites (polyglutamate) sur cette enzyme conduit à l'accumulation d'AICAR dans l'environnement intracellulaire. L'accumulation d'AICAR et de ses métabolites (AICA riboside) possèdent un effet inhibiteur direct sur au moins deux enzymes clés, l'adénosine désaminase et l'AMP désaminase ce qui conduit à une augmentation de la concentration d'adénosine et de nucléotides d'adénine par voie intracellulaire. Cette accumulation d'AICAR est liée à l'augmentation de la concentration d'adénosine dans l'espace extracellulaire par la présence d'ecto-5'-nucléotidase, l'enzyme qui catalyse la transformation d'AMP en adénosine(un médiateur endogène efficace) qui exerce une action anti-effets inflammatoires en agissant sur les substances suivantes (49, 62):

✓ Les polynucléaires neutrophiles : inhibent l'adhésion aux cellules épithéliales (inhibent l'expression des molécules d'adhésion intracellulaires telles que la molécule d'adhésion 1 (ICAM-1) et la production de leucotriène B4 et TNF α)(50, 62).

✓ Monocytes (macrophages) : Inhibent l'expression du TNF, IL-1, IL-6 et IL-8, et augmentent la production d'IL-10, IL-4, IL-12 et IL-1ra(43, 50).

Ces événements sont responsables de la diminution de la chimiotaxie des polynucléaires neutrophiles et des monocytes(43).

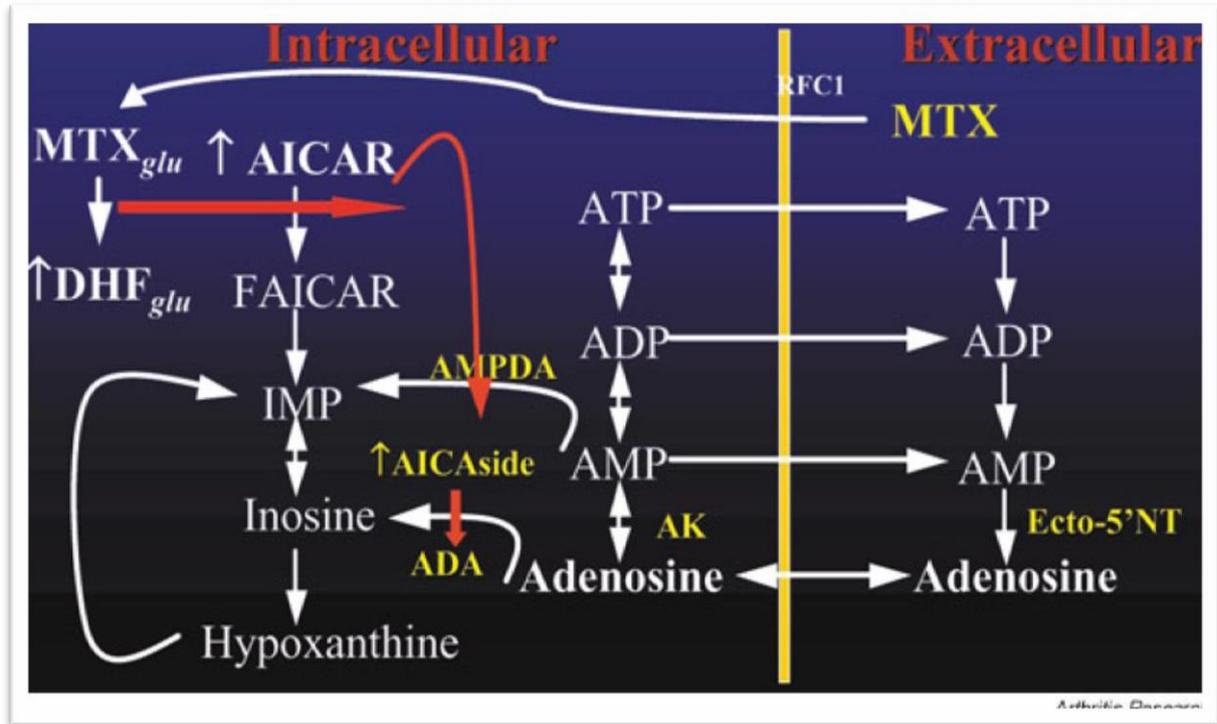


Figure 5 Concentration extracellulaire de l'adénosine suite à l'administration de MTX

MTX :Méthotrexate ;MTXGlu :polyglutamateMéthotrexate ;AICAR :carboxamidoribonucleotideami noimidazole;AMPDA :AMPdésaminase;AICAside :carboxamidoribonucleosideaminoimidazole;A DA :l'adénosine désaminase;Ecto-5'NT :ecto-5'-nucléotidase (62).

I.2.2.3. L'effet est immunosuppresseur :

L'effet du MTX sur la fonction des lymphocytes T, tant in vivo qu'in vitro, a été révélé par plusieurs études. En effet, le MTX réduit la prolifération des lymphocytes T dans la phase S/G2 du cycle cellulaire (phase de division). Ceci conduit à l'apoptose des lymphocytes T(50, 62, 63).

Les autres lymphocytes résidents (comme les lymphocytes naïfs) ne sont pas aussi passifs que la parte action(64).

I.2.3. Toxicité du MTX.

I.2.3.1. Toxicité générale :

I.2.3.1.1. Hématotoxicité :

La toxicité hématologique est une complication grave courante du MTX à forte dose (65), Une thrombopénie, suivie d'une leuconéutropénie à évolution rapide. Cette toxicité peut également être à l'origine d'anémie mégaloblastique et de pancytopénie qui est considérée comme une réaction allergique (46, 65).

I.2.3.1.2. Toxicité cutanée et muqueuse

La toxicité cutanée des muqueuses entraîne des éruptions cutanées, un érythème des extrémités et une chute des cheveux. Il peut également provoquer une photosensibilité et des ulcères de la peau et des muqueuses. De rares cas de dermatose bulleuse et de vascularite ont été rapportés(65).

I.2.3.1.3. Tératogénicité:

Le MTX est tératogène, probablement en raison de ses propriétés anti-folates, et est contre-indiqué pendant la grossesse. Il est important de sensibiliser les jeunes femmes à une contraception adéquate avant de commencer le traitement. Les effets tératogènes peuvent aller du "syndrome de l'aminoptérine" (anomalies multiples du crâne et du système nerveux central) à la perte embryonnaire ou fœtale(66).

I.2.3.2. Toxicité Spcifique :

I.2.3.2.1. Hépatotoxicité :

Le mécanisme par lequel le MTX affecte le foie n'est pas clair(65). On observe souvent un début de lyse des hépatocytes, qui est de courte durée et réversible en une à deux semaines. Par conséquent, pendant le traitement par MTX, le risque de fibrose hépatique et de cirrhose augmentera(42, 43, 66).

I.2.3.2.2. Toxicité pulmonaire :

On peut observer qu'une pneumonie immun allergique (réaction d'hypersensibilité au MTX, médiée par des cellules T activées) pouvant évoluer vers une fibrose pulmonaire

nécessitant une corticothérapie. La pneumonie est l'un des effets secondaires les plus graves, mais elle est rare à de faibles doses de MTX(46, 65).

I.2.3.2.3. Neurotoxicité :

Le MTX interfère avec la réaction de transméthylation qui est essentielle pour les protéines, les lipides et la myélinisation. Des complications neurologiques s'ensuivent, avec une neurotoxicité aiguë, subaiguë ou chronique conduisant à une détérioration neurologique et cognitive progressive(46, 65).

I.2.3.2.4. Néphrotoxicité

Elle se manifeste par une augmentation de la créatinine et peut évoluer vers une insuffisance rénale irréversible. Ceci est dû à la nécrose tubulaire rénale et à la précipitation du MTX et de ses métabolites en cristaux après l'administration de fortes doses(46, 65).

Autre toxicité

Ils sont allergiques, ophtalmiques, notamment digestifs (douleurs abdominales, nausées)(42, 46).

I.2.4. Symptomes d'intoxication :

I.2.4.1. En Aigu :

La complication aiguë la plus fréquente après administration de doses élevées de MTX systémique (2000 mg/m^2) en association avec l'irradiation est la leucoencéphalopathie(67) : (le mécanisme n'as pas été encore élucidé)

Elle commence généralement par l'insomnie, évoluant vers la confusion, la stupeur ou l'agitation, et peut évoluer vers des crises comitiale généralisées. Par contre, l'atteinte du système nerveux peut également être infraclinique. L'IRM est l'étalon-or pour le diagnostic. Cependant, les anomalies radiologiques asymptomatiques confirmées par l'IRM n'entraînent généralement pas de modification du traitement, car aucune corrélation entre les anomalies radiologiques et les résultats cliniques n'a été clairement démontrée.

Cinq à six jours après l'administration de MTX, les mouvements fluctuants ou les défauts de phase peuvent ressembler à une attaque ischémique et sont spontanément résolutifs.

L'utilisation intrathécale de MTX peut induire une méningite aseptique dans les 2 à 4 heures suivant la ponction lombaire, pouvant durer jusqu'à 72 heures, et plus rarement, une myélopathie transverse. Ces complications aiguës sont généralement réversibles(46).

I.2.4.2. En Chronique :

La toxicité retardée du MTX peut apparaître des mois voire des années après le traitement. Cette neurotoxicité est irréversible. La plus courante est la leucoencéphalopathie nécrosante et démyélinisante, qui entraîne une démence, un déclin neuropsychologique, des convulsions, une ataxie et peut évoluer vers le coma et la mort(46).

I.2.5. Traitement de l'intoxication :

I.2.5.1. Traitement évacuateur et épurateur

I.2.5.1.1. Hyperhydratation et hydratation alcaline :

Le bicarbonate de sodium est utilisé pour augmenter le pH des urines pendant le traitement par MTX ; avant l'administration du MTX, une hyperhydratation est effectuée pour augmenter le débit urinaire et favoriser l'élimination du MTX et de ses métabolites. Le pH urinaire doit être maintenu au-dessus de 7 pour éviter la précipitation du MTX dans les reins(68).

I.2.5.1.2. Charbon activé :

En cas d'un récent surdosage par voie orale, l'administration de charbon activé est conseillée afin d'éviter une éventuelle toxicité aiguë au MTX (69).

I.2.5.1.3. Dialyse

Étant donné que le MTX est dialysable, c'est une bonne alternative thérapeutique de traitement en cas d'intoxication sévère au MTX est la dialyse(70).

I.2.5.2. Traitement antidotal

I.2.5.2.1. Supplémentation en acide folinique

En cas de surdosage, l'antidote le plus utilisé dans les services d'oncologie est la folinate de calcium, antidote du MTX, peut bloquer les effets hématologiques et gastro-

intestinaux, L'acide folinique est atoxique, aucun surdosage n'a été observé même au cours de l'utilisation de fortes doses (71).

I.2.5.2.2. Thymidine

La thymidine est utilisée en association avec l'acide folinique et la carboxypeptidase son utilisation est expérimentale et non utilisée avec d'autres thérapies(72).

I.2.5.2.3. La carboxypeptidase G2

Le Traitement le plus récent et le plus spécifique. C'est une enzyme recombinase d'origine bactérienne (souche Pseudomonas RS16). Les enzymes carboxypeptidase-G hydrolysent les résidus d'acide glutamique C-terminaux des molécules de la famille des folates, comme le THF ou ses analogues, dont le MTX est l'un d'entre eux (73).

I.2.5.3. Traitement symptomatique :

I.2.5.3.1. Mucite :

La prévention comprend une hygiène bucco-dentaire stricte, reposant sur la restauration dentaire et l'utilisation de bains de bouche alcalins non corrosifs.

Une fois la muqueuse atteinte, le traitement est symptomatique, en attendant la régénération des cellules épithéliales concernées, et un traitement systémique avec une prise en charge locale, des antalgiques locaux et/ou systémiques, et l'utilisation d'anti-infectieux adaptés à l'augmentation des infections bactériennes.

Les facteurs stimulant la prolifération épithéliale pouvant accélérer la cicatrisation des lésions sont actuellement à l'étude et pourraient être disponibles dans un futur proche(74).

I.2.5.3.2. Anémie:

Selon le taux d'hémoglobine et la tolérance clinique, il est préférable d'infuser les globules rouges avec un concentré des globules rouges à tester, et il est préférable de compenser à raison de 2 ou 3 concentrés.L'érythropoïétine est un moyen potentiel pour limiter ces anémies et améliorer la qualité de vie des patients recevant une chimiothérapie(75).

I.2.5.3.3. Thrombocytopénie :

La transfusion de plaquettes doit être envisagée lorsque la valeur plaquettaire est inférieure à 30,109 plaquettes/litre(75).

I.2.5.3.4. Leucopénie :

Les mesures prises comprennent l'hospitalisation des patients, l'isolement et la désinfection des portes d'entrée pour empêcher l'entrée des bactéries et la mise en place d'un traitement antibiotique basé sur l'épidémiologie. L'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques pour réduire les risques associés à la neutropénie a toujours été un grand espoir, mais il n'a été que partiellement réalisé(75).

I.2.5.3.5. Nausée et vomissements:

Grâce à l'utilisation d'antiémétiques et, dans certains cas, de benzodiazépines, ils agissent grâce à leurs propriétés anti-anxiété, car parfois les nausées et les vomissements sont dus à la peur du patient de la chimiothérapie ou aux vomissements dus à une chimiothérapie précédente. Effet mémoire. Les corticoïdes peuvent également être utilisés. Ces deux médicaments sont associés à des antiémétiques (métoclopramide, médétomizine, ondansétron, etc.)(75).

I.2.5.3.6. Anatoxine rénale :

La prévention des accidents rénaux repose sur la détermination d'une forte hydratation, d'une alcalinisation des urines et d'une concentration sanguine de MTX(75).

I.2.6. Analyse toxicologique :

Tableau II Résumé des méthodes analytiques utilisé pour le MTX

Méthode utilisé	Principe
Méthodes Immunologiques(76)	
Méthode immunoenzymatique(EMIT)	<p>C'est une méthode immunologique en phase homogène.</p> <p>La technologie repose sur la compétition entre la molécule à analyser (Ag) et un antigène marqué par une enzyme.</p> <p>La lecture est obtenue dans le spectre à 340 nm.</p> <p>L'absorbance ou variation d'absorbance produite par la réaction permet de quantifier la molécule à analyser par comparaison avec une courbe de référence.</p>
Méthode d'immunopolarisation de fluorescence (FPIA)	<p>Dans la méthode de polarisation de fluorescence (F.P.I.A), le marquage des molécules est réalisé par des colorants fluorescents. La révélation des complexes antigène-anticorps est basée sur la différence de rotation optique provoquée par la forme libre ou la forme liée de la molécule marquée.</p>
Méthode radio immunologique (RIA)(77)	<p>La technique de radio immunologique est basée sur la compétition entre l'antigène radio-isotope marqué et l'antigène non marqué que l'on veut détecter.</p>
Les techniques chromatographiques	
Chromatographie liquide haute performance (HPLC) avec détecteur ultraviolet : HPLC-UV(78)	<p>Pour toutes les méthodes HPLC, un échantillon de sang doit être prélevé avant l'analyse :</p> <p>Cette extraction peut être réalisée par simple déprotéinisations, extraction liquide-solide ou extraction liquide-liquide.</p> <p>la limite de quantification est LOQ = 10-8 M pour MTX et 7-OH-MTX</p>

HPLC avec détecteur de fluorescence : HPLC-fluo(79)	La détection de fluorescence se fait à une longueur d'onde de 254 nm
<u>Autres méthodes analytiques</u>	
Électrophorèse capillaire sur sang(80)	<p>Chien-Yuan & al ont développé une technique simple d'électrophorèse capillaire sélective pour le dosage simultané du MTX et de ses, dans le sang total.</p> <p>Après extraction, sur une colonne capillaire. La longueur d'onde du détecteur est réglée sur 300 nm.</p> <p>Des échantillons de sang total conservés à -70°C ont été extraits par déprotéinisations et centrifugation à l'acide perchlorique.</p>
Électrophorèse capillaire sur urines(81)	<p>Une procédure sensible, rapide et simple utilisant l'électrophorèse capillaire pour la mesure du MTX, développée et publiée par Flores & al.</p> <p>L'analyse prend approximativement 9 minutes, de bons résultats lors de la validation de la méthode ont été obtenus concernant l'étude de la stabilité, de la linéarité et de précision.</p>

II. EXPOSITION DES PROFESSIONNELS DE SANTE

Le CIRC a récemment publié sa liste actualisée des médicaments dangereux et a estimé que des millions de travailleurs de la santé ceux qui préparent et administrent ces médicaments à des patients atteints de cancer ou d'autres maladies courent le risque d'être exposés à ces dangereux produits sur leur lieu de travail.

La liste comprend des médicaments de chimiothérapie dont beaucoup sont mutagènes et cancérigènes.(82)

II.1. Services concernés par les anticancéreux :

II.1.1. Oncologie

L'oncologie médicale est la spécialité des médecins assurant les traitements médicamenteux des cancers : chimiothérapie, hormonothérapie, immunothérapie, thérapies ciblées et traitements de support. Le rôle des oncologues médicaux est souvent déterminant dans l'élaboration des référentiels de prise en charge des tumeurs, le développement de la recherche clinique, la coordination de la stratégie thérapeutique, l'établissement des bilans initiaux et les modalités de surveillance des patients atteints de cancers.(83)

Le nombre croissant de cancers (liés entre autres à l'augmentation de l'espérance de vie), la nécessité d'une prise en charge pluridisciplinaire, la démonstration de l'apport des thérapies d'oncologie médicale dans de plus en plus de situations tumorales en traitement ou en prévention, l'apparition de nouveaux médicaments anticancéreux plus efficaces mais aussi plus toxiques. (83)

Les recommandations visant à améliorer la sécurité et à augmenter qualité de l'administration de la chimiothérapie ont également été élaborées en réponse aux rapports d'erreurs d'administration de la chimiothérapie. (84)

Des études récentes (85, 86) ont spécifiquement abordé les erreurs de médication dans l'administration de la chimiothérapie en ambulatoire. Les recommandations pour éviter les erreurs d'administration de la chimiothérapie appellent à des approches standardisées, le développement de politiques et de procédures pour l'amélioration du système.

II.1.2. Hématologie

Spécialité médicale consacrée aux maladies du sang et des organes qui fabriquent les cellules du sang.

L'hématologue traite principalement les affections des globules rouges (anémies, polyglobulie), des globules blancs (leucopénie, leucémies), des plaquettes (thrombopénie, thrombocytose, hémophilie...), de la lymphe (lymphomes, myélome multiple ou cancers du système lymphatique) ou encore la baisse de production des cellules sanguines dans les os (aplasie médullaire).

II.1.3. Pneumologie :

Le cancer du poumon est l'un des cancers les plus fréquemment diagnostiqués, en particulier dans les pays développés. (87)

- Pour les patients ayant un cancer du poumon, la chimiothérapie peut être proposée dans plusieurs circonstances :
- Avant une chirurgie pour diminuer le volume de la tumeur et faciliter le geste opératoire
- Après une intervention chirurgicale pour limiter le risque de rechute
- En association avec la radiothérapie pour les tumeurs restantes localisées au thorax mais inopérables (en raison de la fragilité du patient ou de la taille de la tumeur)
- Seule, chez les patients ayant un cancer du poumon avec des métastases.(88)

II.1.4. Pédiatrie

Dans le monde entier, on estime que le cancer de l'enfant a une incidence de plus de 175 000 par an et un taux de mortalité d'environ 96000 personnes par an. (89)

La plupart des cancers pédiatriques sont traités par chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie ou une combinaison de ces thérapies. Les médicaments de chimiothérapie, administrés par voie intraveineuse, attaquent les cellules à croissance rapide qui composent la

plupart des cancers pédiatriques. Les cancers pédiatriques ont tendance à mieux répondre à la chimiothérapie que certains cancers adultes.(89)

II.2. Sources d'exposition :

Le risque et l'impact sur le bien-être du personnel de santé de l'exposition professionnelle aux médicaments antinéoplasiques sont connus depuis plus de 30 ans et sont largement documentés.

Ce problème a suscité une prise de conscience croissante chez les pharmaciens et les infirmières en oncologie.(90)

II.2.1. Liées aux tâches quotidiennes

Les infirmières et autres travailleurs hospitaliers sont exposés aux médicaments antinéoplasiques dans le cadre de leurs activités quotidiennes. Par exemple, de faibles doses de médicaments antinéoplasiques ont été trouvés dans l'urine des infirmières en oncologie(91-93). Certaines études (94, 95) ont évalué l'exposition par l'inhalation, mais la plupart des preuves indiquent que l'exposition cutanée est la principale voie d'exposition.

II.2.2. Liées à la contamination d'air

Plusieurs études rapportent la présence de médicament cytotoxiques (CTX) dans l'air, notamment des sels de platine, de lamitomycine C et du CP (95), Mais la mesure des concentrations Atmosphériques en MCTX ne se pratique pas pour l'instant en routine, en raison notamment de l'absence d'outils permettant une métrologie exploitable pour une évaluation du risque chimique. Les obstacles rencontrés sont la multiplicité des molécules à recueillir, l'absence de protocole standardisé de prélèvement et l'absence de corrélation établie entre concentration environnementale, dose absorbée et effets sanitaires.

Des échantillons d'air prélevés dans des services d'oncologie et des pharmacies en Iran avec des concentrations élevées comprises entre 200 et 280 mg/m³ d'air (96). Dans d'autres pays (Etats-Unis, Pays-Bas), la proportion d'échantillons d'air contaminé est variable, souvent inférieure à 20 % et les concentrations sont faibles voire indétectables (94, 97).

Des prélèvements d'air ambiant en point fixe dans les chambres et toilettes de patients traités révèlent la présence de CP dans 16% des prélèvements, avec des niveaux compris entre 0,5 et 1,7 ng/m³ d'air (97).

II.2.3. Liée à la contamination des gants et des mains

Les gants médicaux présentent le risque le plus élevé de contact avec agents antinéoplasiques parmi tous les types d'équipements de protection individuelle (EPI) utilisés lors du processus de manipulation des médicaments CTX.(98)

La contamination des gants a été liée à la contamination des surfaces de travail et à la contamination des sacs de médicaments, ce qui expose tout le personnel de santé à un risque d'exposition inutile et inattendu, en particulier sur surfaces qui sont fréquemment en contact sans gants.

Castiglia et al(99) ont conclu que la contamination pouvait être par le contact involontaire de diverses surfaces, y compris celles qui ne sont pas directement liées à la préparation du médicament (ex, téléphones, chaises, placards) alors que les gants ne pouvaient pas être enlevés immédiatement après avoir manipulé les HD.

Viegas et al (98) ont également rapporté des résultats positifs sur les gants utilisés pendant l'administration des médicaments. Sur 10 échantillons de gants prélevés, 1 était positif au 5-FU (11,4 ng/cm²) et 5 au paclitaxel (14,7-414,7 ng/cm²).

Rioufol et al(100) ont étudié la contamination des gants chez 15 infirmières dans une unité d'hématologie et d'oncologie de jour en France en 2014. Sur 60 échantillons collectés, 18 échantillons (30,5%) étaient positifs avec des médicaments CTX : 5 étaient positifs à la doxorubicine (DXR) (0,19-2,50 mcg par paire de gants) et 13 avec le CP (0,13-32,60 mcg par paire de gants).

L'étude suggère que les gants semblent avoir été contaminés pendant l'amorçage du dispositif d'administration avant l'administration du médicament, et une contamination plus fréquente était corrélée à des volumes de poches de perfusion plus importants, ce qui suggère probablement la difficulté de manipuler de grandes poches de préparations CTX.

II.2.4. Liée aux contaminations surfaciques

De nombreuses études cliniques ont démontré la contamination du lieu de travail dans les zones pharmaceutiques et cliniques (98, 99, 101-103).

L'une d'entre elles est Un rapport important du CIRC dans une clinique oncologique de Floride entre 2009 et 2010 (104).

Le rapport a montré que des médicaments de chimiothérapie à base de platine ont été détectés dans la plupart des échantillons de surfaces, avec des taux les plus élevés collectés dans la pharmacie de la clinique (12 ng/100 cm²) et dans l'une des salles de traitement (13 ng/100 cm² sur le comptoir à côté de l'évier de la chambre)

La CP et l'IFO ont été détectés dans la pharmacie de la clinique, dans les salles de traitement, et la zone des caisses.

Le niveau le plus élevé de CP (28 000 ng/100 cm²) a été mesuré dans la salle de traitement sous le stand d'intraveineuses (IV).

La CP a également été trouvée dans chaque échantillon prélevé dans la zone des caisses où aucune chimiothérapie n'avait été effectuée, ce qui indique que les employés et leurs proches sont exposés sans le savoir à des agents antinéoplasiques, tandis que les patients pourraient être exposés à des médicaments de chimiothérapie qui n'étaient pas prévus dans leur protocole de traitement.

Une étude réalisée en 2010 en Allemagne(101) a examiné la contamination de surface dans 28 établissements d'oncologie et a obtenu 375 échantillons de lingettes de surface.

Huit substances, dont le 5-fluorouracil (5-FU) et le platine, ont été analysées par une méthode de chromatographie détection multiple par chromatographie liquide et spectrométrie de masse.

Sur les 763 résultats d'analyse, 60,9 % étaient positifs ; le 5-FU a été détecté dans 153 échantillons, et le platine a été détecté dans 172 échantillons, La contamination a été trouvée sur les surfaces du sol, du comptoir, pompe à perfusion/poteau, chaise de traitement, conteneurs à déchets, et les toilettes.

II.3. Evaluation de l'exposition professionnelle aux médicaments CTX

II.3.1. Surveillance des bio marqueurs d'exposition

Un bio marqueur d'exposition est défini comme étant une substance exogène, son métabolite ou le produit d'une interaction entre un agent xénobiotique et une molécule ou une cellule cible, qui est mesuré dans un compartiment d'un organisme. (105)

Comme indicateur de l'exposition interne des travailleurs aux médicaments antinéoplasiques, plusieurs études (91-94, 102, 103, 106, 107) ont mesuré certains médicaments marqueurs dans l'urine des travailleurs de la santé, un ou plusieurs de ces médicaments ont été détecté dans l'urine. Quatre études ont rapporté la présence de médicaments antinéoplasiques dans l'urine de travailleurs qui ne préparaient pas les médicaments, ce qui indique une exposition secondaire due à une contamination environnementale.(95, 108, 109)

La sensibilité des méthodes analytiques utilisées pour les mesures est une question essentielle à prendre en compte. La plupart des études utilisent des techniques basées sur la chromatographie en phase gazeuse et la spectrométrie de masse (CG-SM), mais il semble que ces techniques ne soient pas suffisamment sensibles pour détecter de faibles niveaux de cytostatiques dans les échantillons d'urine. (91, 110)

II.3.2. Surveillance de l'environnement

La surveillance de l'environnement nous permet d'identifier les tendances de contamination, d'identifier les mesures correctives et de sensibiliser les travailleurs.(90)

II.3.2.1. Contrôle de la contamination des surfaces :

La surveillance de la contamination des surfaces dans les environnements hospitaliers implique généralement des tests d'essuyage comme moyen simple d'évaluer indirectement l'exposition professionnelle cutanée.(111)

La technique consiste à nettoyer une surface standard mesurant 15 × 15 cm (225 cm²) en utilisant un ensemble de de lingettes pliées humidifiées avec 2 ml de solution de NaOH 0,03 M. Les sites d'échantillonnage standard sont situés sur la surface de la hotte (site de préparation) ou sur la surface d'égouttage (site d'administration). Des gants neufs seront utilisés pour chaque échantillon de lingettes collecté afin d'éviter toute contamination croisée.

Les lingettes seront placées dans des tubes à essai et transférées au laboratoire où ils seront analysés par GC-MS/MS.(95)

Un nombre limité d'études(112, 113) ont été publiées pour comparer et normaliser les techniques d'échantillonnage environnemental par essuyage des surfaces.

Kiffmeyer et al.(113) proposent une valeur guide indépendante de la substance, de 0,1 ng/cm². Bien qu'utiles pour la gestion à court terme, comme l'identification des situations de forte dérive, ces valeurs indicatives en matière d'hygiène ne sont pas basées sur des paramètres importants d'absorption chez les personnels soignants ou d'effet sur la santé.

II.3.2.2. Contrôle de la contamination de l'air :

De nombreuses études (114-116) ont rapporté des concentrations dans l'air de médicaments anticancéreux dans les centres de traitement.

Dans la plupart des cas, les pourcentages d'échantillons d'air contenant des concentrations mesurables de médicaments anticancéreux étaient faibles. La plupart des auteurs ont utilisé un filtre en papier ou en verre pour capturer les particules contenant des médicaments anticancéreux.

Cependant, les deux formes gazeuses et particulaires du CP ont été rapportées dans d'autres études. (115, 117)

II.3.3. Bio marqueurs des dommages causés à l'ADN et aux chromosomes :

Les bio-marqueurs des lésions de l'ADN seront évalués chez les infirmières exposées et non exposées.

II.3.3.1. Concentration urinaire du 8-hydroxy-2-désoxyguanosine (8-OHdG)

Le stress oxydatif reflète une perturbation de l'équilibre entre la production et l'accumulation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). une surproduction d'ERO a des conséquences négatives sur la physiologie cellulaire .(118)

Lorsque la concentration de ROS est excessive, des dommages oxydatifs sont causés aux protéines, aux lipides et à l'ADN provoquant ainsi des modifications cellulaires

structurelles et fonctionnelles. Les dommages à l'ADN sont généralement réparés principalement par excision des bases, et les produits oxydés sont excrétés dans l'urine.(119)

La 8-OHdG est l'un des métabolites oxydés les plus étudiés et est considérée comme un bio marqueur de l'oxydation de l'ADN.

La formation de 8-OHdG par des radicaux oxygénés a été signalée pour la première fois en 1984 par Kasai et Nishimura.(120)

L'interaction du radical hydroxyle, le plus important des radicaux libres d'oxygène, avec les nucléobases du brin d'ADN telles que la guanine conduit à la formation de 8-OHdG. (figure 1)

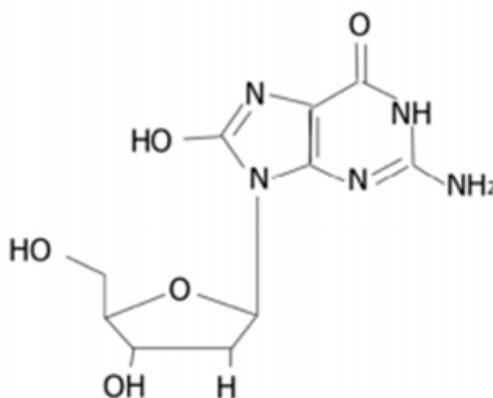


Figure 6 Structure de 8-OHdG.

La mesure de la 8-OHdG urinaire présente certains avantages : elle est très stable dans l'urine, elle est non invasive, et son excrétion est susceptible de refléter les dommages oxydatifs de l'ADN.(121)

Les méthodes d'analyse sont basées sur la masse (utilisant la chromatographie en phase gazeuse (GC) ou liquide (LC)) et les méthodes immunologiques.

II.3.3.2. Test des comètes

Au cours de la dernière décennie, le test des comètes, ou l'électrophorèse sur gel unicellulaire est devenu l'une des méthodes standard d'évaluation des lésions de l'ADN. Avec des applications dans les tests de génotoxicité, la biosurveillance humaine et l'épidémiologie moléculaire, ainsi que la recherche fondamentale sur les dommages et la réparation de l'ADN.

Le test des comètes est basé sur le mouvement de l'ADN nucléaire à travers un gel d'agarose lorsqu'un champ électrique est appliqué. En termes simples, la quantité d'ADN qui quitte le noyau est un indicateur de la quantité d'ADN endommagé dans la cellule. Plus la queue d'ADN est brillante et longue, plus le niveau de dommage est élevé.(122)

II.3.3.3. Le test du micronoyau

Les micronoyaux (MN) sont de petites collections de matériel nucléaire enveloppé présent dans le cytoplasme qui se sépare du noyau principal pendant la division cellulaire. La formation de MN dans les cellules qui se divisent résulte soit d'une cassure chromosomique (clastogénèse), soit d'une fausse ségrégation des chromosomes due à un dysfonctionnement mitotique (aneugénèse).(123)

Le test le plus largement utilisé pour la détection des MN est basé sur la stimulation d'une culture de cellules de l'échantillon en présence d'un agent chimique qui inhibe la division cellulaire tout en permettant aux cellules de se diviser connu sous le nom de cytokinesis-block micronucleus (CBMN) test. (124)

II.3.3.4. Test d'aberration chromosomique

Les aberrations chromosomiques (AC) comprennent les modifications du nombre de chromosomes (aberrations numériques) ainsi que les modifications de la structure des chromosomes (aberrations structurales). Elles sont évaluées dans des cultures de lymphocytes de sang périphérique arrêtés en métaphase et colorés, généralement par la technique de la bande G (Giemsa). (125)

Lymphocytes sont largement utilisés à cette fin car ils sont faciles à échantillonner, ont une durée de vie assez longue et circulent dans tout l'organisme accumulant éventuellement des dommages génétiques lors de leur passage dans des tissus cibles spécifiques. L'utilisation supplémentaire de l'hybridation fluorescente in situ (FISH) avec des cibles chromosomiques spécifiques permet une plus grande sensibilité dans la détection d'aberrations subtiles, non apparentes par le marquage G conventionnel, tout en permettant la représentation précise des chromosomes ou des fragments chromosomiques impliqués dans les aberrations. (126)

II.4. Effets toxiques

II.4.1. Génomique

La plupart des médicaments antinéoplasiques sont mutagènes, tératogènes, ou cancérigènes et sont non sélectifs, les cellules normales peuvent également être endommagées résultant des effets secondaires toxiques. Les chercheurs ont étudié le risque sanitaire à long terme chez les travailleurs de la santé exposés aux médicaments antinéoplasiques. AC mutagènes augmentation des MN, et effets cancérigènes ont été confirmés.(127)

L'utilisation des AC comme biomarqueur repose sur l'hypothèse que l'étendue des dommages génétiques dans les lymphocytes du sang périphérique reflète des événements similaires dans les cellules précurseurs des processus cancérigènes et a donc été considéré comme une indication d'un risque accru de cancer.(128)

Une augmentation de la fréquence des AC a été constatée chez personnel hospitalier manipulant des médicaments CTX.(106, 129-131)

Une étude de d' El-Ebiary et al a porté sur la génotoxicité chez 38 infirmières et des pharmaciens employés dans un centre anticancéreux en Égypte.

Des nombres significativement plus élevés de lymphocytes aberrants ont été chez les sujets exposés par rapport aux sujets témoins et chez les infirmières par rapport aux pharmaciens. Les résultats de l'étude ont également montré des fréquences plus élevées d'une série d'AC, y compris des lacunes, des cassures, des fragments et des délétions dans le groupe exposé par rapport aux groupes de contrôle. Les fréquences de MN étaient également nettement plus élevées dans le groupe exposé que dans le groupe témoin, sans qu'il y ait de différence significative entre les infirmières et les pharmaciens.(129)

Par ailleurs, le test MN est largement utilisé comme biomarqueur des lésions chromosomiques et de la stabilité du génome dans les populations humaines. Les données de la recherche cubaine(132) ont montré des différences dans la MN entre le personnel exposé ($5,78 \pm 1,86$) et les sujets de contrôle ($1,38 \pm 0,52$).

Les auteurs ont souligné que la fréquence des MN est considérée comme normale jusqu'à 4 MN pour 1000 cellules. Le nombre de MN chez les sujets travaillant dans la zone

d'administration des médicaments ($8,1 \pm 2,5$) était plus élevé à celui des sujets travaillant dans la zone de préparation des médicaments ($1,6 \pm 1,4$). (132)

II.4.2. Cancérogène

Bien que les effets mutagènes et cancérogènes des médicaments antinéoplasiques soient bien connus, très peu de données ont été recueillies pour corrélérer l'apparition de cancers chez les travailleurs de la santé par rapport à l'exposition aux agents antinéoplasiques. (133-135)

Gunnarsdottir et al (133) ont étudié les variables professionnelles dans l'incidence du cancer du sein chez les infirmières.

Les odd ratios (OR) ajustés étaient les plus élevés parmi les infirmières manipulant des médicaments CTX (OR = 1,65) par rapport aux infirmières travaillant dans d'autres services. Cependant, les auteurs ont également mentionné qu'il est difficile de déterminer les risques professionnels liés à l'exposition aux agents antinéoplasiques, parce que les modes de vie liés à la carrière doivent également être pris en compte. (133)

Une autre étude portant sur 56 213 infirmières canadiennes de la Colombie-Britannique, réalisée par Ratner et al (135), a révélé que les infirmières qui avaient déjà travaillé dans un centre de cancérologie ou un service d'oncologie présentaient un RR significativement élevé de cancer du sein (RR = 1,83 [IC 95 %, 1,03-3,23], 12 cas) ; le risque de tous les cancers (RR = 1,28 [IC à 95 %, 0,83-31,79], 21 cas) ou de cancers de l'utérus (RR = 2,58 [IC 95 %, 0,96-36,94], 4 cas) étaient également élevés, bien qu'il n'y ait pas de signification statistique. (135)

II.4.3. Reprotoxique

Un nombre substantiel de ces médicaments ont été identifiés par NIOSH comme dangereux et sont également des cancérogènes humains connus ou suspectés. Beaucoup sont tératogènes et ont des effets néfastes sur la reproduction. (136)

La gravité des effets tératogènes dépend du médicament, de la dose et du stade de développement du fœtus au moment de l'exposition.

Schardein(137) énumère plusieurs médicaments antinéoplasiques courants comme étant des tératogènes humains.

Bien que des informations soient disponibles à partir d'études humaines sur l'exposition à des médicaments individuels, la plupart des tumeurs malignes sont traitées par des polychimiothérapie. Par conséquent, la plupart des effets tératogènes connus de certains médicaments tératogènes proviennent d'études sur les animaux.

La santé reproductive est l'un des événements biologiques les plus vulnérable à l'exposition aux médicaments antinéoplasiques.

De plus, on a émis l'hypothèse que de nombreux médicaments antinéoplasiques ciblent le fœtus en développement de la même manière qu'ils ciblent les cellules cancéreuses qui prolifèrent rapidement.(138)

Les dangers pour la reproduction peuvent affecter la fonction reproductive des femmes ou des hommes ou la capacité des couples à concevoir ou à porter des enfants sains.

L'infertilité après un traitement par des médicaments antinéoplasiques a été signalée tant chez les hommes et les femmes traité par une chimiothérapie en raison de la toxicité gonadique de ces médicaments.(139)

Par conséquent, les travailleurs masculins et féminins qui manipulent des médicaments antinéoplasiques pendant une période critique de reproduction période critique de reproduction, doivent être particulièrement conscients des risques leur progéniture, même si leur exposition est beaucoup plus faible que celle des patients traités.

II.5. Les mesure de protection contre la contamination aux anti cancéreux

II.5.1. Les mesures de protection technique (Collectives)

Ont toujours la priorité. Elles visent à empêcher ou au minimum à limiter les contacts avec le travailleur. Des PSB ou des isolateurs doivent être utilisés pour la fabrication et la reconstitution des cytostatiques. Dans les établissements où l'on ne prépare qu'occasionnellement des cytostatiques, ce but peut être atteint en utilisant des systèmes qui empêchent la dispersion. Pour éviter la formation d'aérosols, on peut également recourir même lors de travail sous PSB à des systèmes de transfert et d'équilibration de pression. Lors

de l'administration des cytostatiques, on donnera la préférence à des systèmes de sécurité(140).

II.5.2.Les mesures organisationnelles

Viennent compléter les mesures techniques, Chaque établissement dans lequel on manipule des cytostatiques doit élaborer un concept visant à éviter les risques lors du contact avec ces produits. Des directives détaillées doivent être rédigées et appliquées pour chaque poste de travail. Une personne responsable de la sécurité doit être désignée dans chaque établissement. Le personnel doit recevoir un enseignement sur les risques et les précautions à observer lors de la manipulation des cytostatiques. La centralisation de la fabrication ou de la reconstitution des cytostatiques, l'engagement de spécialistes, ainsi que la protection des femmes enceintes ou qui allaitent doivent être clairement réglés. Les mesures organisationnelles doivent également être définies pour la préparation, l'administration, le transport, le stockage et l'élimination de ces médicaments, ainsi qu'en cas de libération accidentelle de cytostatiques et de travaux de nettoyage.

En font partie les techniques de travail appropriées lors de la fabrication, la reconstitution et l'administration des cytostatiques ainsi que l'utilisation et la maintenance correctes des PSB(141).

II.5.3.Les mesures de protection personnelle

Ont également toute leur importance. Au premier plan figure le port de gants adéquats et de vêtements de protection appropriés lors de la fabrication et de la préparation de cytostatiques ou lors de nettoyages, particulièrement à la suite de libérations accidentelles de ces produits. A ne pas oublier le port de masque ou de lunettes de protection dans certaines situations, comme la préparation sans PSB ou système fermé, ainsi que les travaux de nettoyage ou après dispersion accidentelle de produit(140).

II.5.4.La surveillance en médecine du travail

Inclut les examens par le médecin du personnel, l'évaluation des mesures de protection des femmes enceintes et qui allaitent, l'évaluation du risque encouru en cas d'exposition accidentelle ou de déficience avérée. Suspectée des systèmes de protection technique, les investigations à mettre en œuvre en cas de suspicion de troubles associés à l'exposition aux cytostatiques(142).

**PARTIE
PRATIQUE**

I. Matériel et méthodes

I.1. Type, lieu et durée de l'étude :

Afin d'évaluer l'exposition des professionnels de la santé aux anticancéreux CTX, en particulier au MTX, nous avons réalisé une étude transversale analytique. Elle s'est déroulée au niveau du service d'hématologie du centre hospitalo-universitaire (CHU) Dr.TIDJANI DAMERDJI de Tlemcen et du centre de lutte contre le cancer (CLCC) de Tlemcen. L'étude s'est étalée sur une période de trois mois entre le 07 Janvier 2021 jusqu'au 27 Mars 2021.

I.2. Objectif de l'étude

I.2.1. Principale

Dosage du MTX dans les urines chez le personnel travaillant au service d'hématologie du CHU de Tlemcen et au niveau du CLCC.

I.2.2. Secondaire

Evaluation de l'influence de différents paramètres (genre, poste de travail, âge ...) sur la détectabilité du MTX dans les urines.

I.3. Population étudiée

La population étudiée est composée de 31 sujets (12 hommes et 19 femmes) choisis aléatoirement et appartenant aux travailleurs du service d'hématologie CHU et CLCC de Tlemcen (Médecins, Infirmiers, aides-soignants, agents d'entretien de surface...). La tranche d'âge de la population étudiée était entre 24 à 54 ans.

I.4. Critères d'inclusion

Tous membre du personnel actuel travaillant au service d'hématologie du CHU ou CLCC de Tlemcen, de sexe masculin ou féminin, de n'importe quel âge, peut être inclus dans l'étude.

I.5. Aspect éthique

Notre étude a été réalisée après autorisation du chef de service d'hématologie du CHU de Tlemcen, ainsi que l'accord du personnel par un consentement verbal. Chaque personne

s'engage à ne compléter le questionnaire qu'une seule fois et à nous donner un prélèvement urinaire, La confidentialité des résultats a été respectée.

I.6. Recueil des données

Le recueil des données pour cette étude a été réalisé à l'aide d'un questionnaire auto administré soumis aux personnels (Annexe 1).

L'étude a été réalisée comme suit : Pour chaque sujet, nous avons relevé :

➤ Des Renseignements individuels

- Nom et Prénom
- Age
- Sexe
- Date de naissance
- Tabagisme
- Alimentation au poste de travail
- Nature du poste de travail
- Nombre d'années d'ancienneté au poste de travail
- Ancien poste de travail
- Exposition extra professionnelle
- Source de pollution près du domicile

➤ Des Renseignements sur l'Activité professionnelle le jour du prélèvement

- Description des Principales taches réception/ manipulation des anticancéreux (toute classe confondue)
- Accident d'exposition
- Horaires de travail
- Horaires de la (des) taches Exposantes aux médicament anti-cancéreux
- Nombre de patients pris en charge, traités par médicament anti-cancéreux
- Type d'exposition aux médicament anti-cancéreux
- Dernière exposition aux médicament anti-cancéreux
- Exposition aux médicament anti-cancéreux dans les 7 jours avant le prélèvement
- Type d'exposition

➤ Moyens de protection collectives et individuels

- Protection collective
- Type de protection
- Masque respiratoire
- Gants
- Type de gants
- Nombre de paires de gants
- Manches
- Vêtements de travail
- Lunettes

➤ Symptomatologie

- Effets aigus
- Antécédents cancer
- Reprotoxicité

I.7. Recueil des échantillons

Des récipients stériles ont été distribués aux personnels de santé pour effectuer des prélèvements urinaires exclusivement à la fin de poste.

I.8. Acheminement et conservation

L'acheminement des échantillons a été fait à température ambiante et à l'abri de la lumière entre le moment du prélèvement et l'arrivée au laboratoire ou ils seront conservés à 4°C au réfrigérateur.

I.9. Matériel utilisé

I.9.1. Réactifs et solutions

- Coffret-réactifs
 - Réactif A

Contient : anticorps, le glucose 6-phosphate (G6P) et Nicotinamide adénine dinucléotide (NAD)

- Réactif B : antigène marqué par une enzyme (Glucose 6-phosphate déshydrogénase)

Matériel et méthodes

- Solution tampon : utilisé pour la préparation des réactifs et la dilution des calibrateurs et des contrôles.

- Calibrateurs

Six flacons de calibrateurs contenant des concentrations connues de MTX

Tableau III Tableau concentrations des calibrateurs du MTX

calibrateurs	0	0.2	0.5	1	1.5	2
MTX μmol	0	0.2	0.5	1	1.5	2

- Contrôles

Trois flacons de contrôles TDM 1 ,2 et 3

Tableau IV Les flacons de contrôles TDM 1 ,2 et 3

contrôles	TDM 1	TDM 2	TDM 3
MTX μmol	0.38	1.25	2

I.9.2. Consommables

- Récipients pour prélèvement urinaire
- Tubes secs
- Microtubes
- Gants purifiés.
- Etiquettes

I.9.3. Appareillage

- Réfrigérateur pour la conservation des prélèvements.
 - Vortex pour l'agitation
 - micropipettes
 - Centrifugeuse
 - Siemens Viva-E system



Figure 7 Siemens Viva-E system

I.10. Méthode analytique

I.10.1. Phase pré analytique

I.10.1.1. Prétraitement des échantillons :

Les échantillons urinaires troubles à cause de la présence des cristaux subissent une centrifugation et le surnageant est récupéré pour procéder aux analyses

I.10.2. Reconstitution des réactifs et des calibrateurs :

Les réactifs A et B et les calibrateurs de MTX sont fournis sous forme lyophilisée.

- ✚ On rajoute le volume indiqué sur les flacons (requis pour la reconstitution) : 3ml d'eau distillée et on laisse les réactifs et les calibrateurs s'équilibrer une heure à une température ambiante de 20° à 25°.
- ✚ On dilue la solution tampon jusqu'à 200 ml de l'eau distillée, on dilue les réactifs A et B dans 24 ml de la solution tampon déjà préparée.

I.10.1.3. Etablissement de la courbe d'étalonnage :

Les normes de MTX incluent une concentration bien inférieure à la limite de quantification (0.2 µmol/l) donc on établit une courbe basse de MTX par dilution des points de la gamme.

- Dilution des points de la gamme au 1/10 par la solution tampon

- **Tableau V Tableau concentration dilué des calibrateurs**

Calibrateurs	0/10	0.2/10	0.5/10	1/10	1.5/10	2/10
MTX µmol	0	0.02	0.05	0.1	0.15	0.2

I.10.1.4. Dilution des contrôles :

- On Dilue des contrôles au 1/10 par la solution tampon

Tableau VI Tableau concentration dilué des contrôles

controles	TDM 1 /10	TDM 2 /10	TDM 3 /10
MTX µmol	0.038	0.125	0.2

I.10.2. Phase analytique proprement dite :

- **Principe**

L'analyse est effectuée par la méthode EMIT, c'est une technique d'immunodosage enzymatique en phase homogène utilisés pour l'analyse de composés spécifiques dans les fluides biologiques.

Le dosage est basé sur la compétition entre la substance présente dans l'échantillon et la substance marquée par une enzyme pour occuper les sites de liaison des anticorps.

- En l'absence de la substance à doser l'antigène marqué par l'enzyme sera fixé par l'anticorps et on n'aura pas de réaction enzymatique.
- Si la substance à doser est présente l'anticorps se fixe sur celle-ci et l'antigène marqué par l'enzyme sera libre et l'enzyme sera active.

Matériel et méthodes

L'hydrolyse d'un substrat par l'enzyme donne un produit (NADH) dont la concentration est évaluée par la mesure de l'absorbance à 340nm

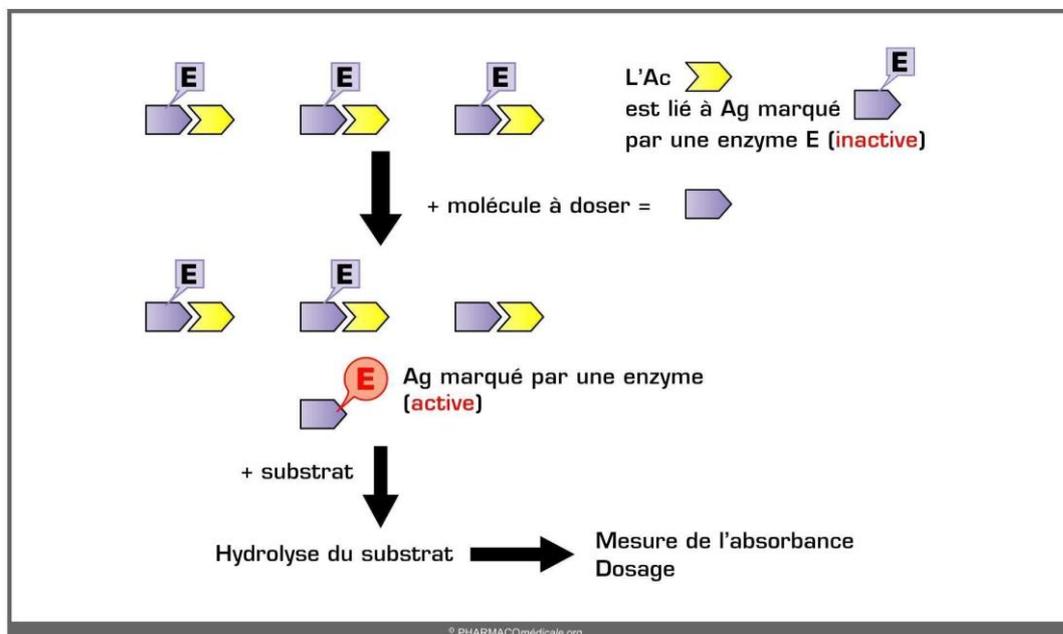


Figure 8 Principe de la méthode EMIT

I.10.3. Phase post-analytique

Interprétation des résultats : chez le personnel de santé la présence d'une concentration au MTX même infime constitue un marqueur d'exposition aux médicaments anti-cancéreux.

I.11. Analyse statistique

I.11.1. Statistique descriptive

Les variables quantitatives continues (ex : âge) ont été exprimées par la moyenne \pm écart-type ; pour les variables qualitatives (moyens de protection, genre ...) nous avons donné des pourcentages.

I.11.2. Statistique comparative

L'analyse statistique des résultats est réalisée en utilisant le test du Khi 2 qui permet de rechercher une association entre deux variables qualitatives à condition que les effectifs

Matériel et méthodes

soient supérieurs ou égaux à 5, et le test exact de Fischer qui s'exécute et s'interprète de la même manière que le Khi 2 mais ne requiert aucune condition d'application.

Ces statistiques sont présentées sous la forme de diagrammes en secteur et d'histogrammes.

Cette méthode d'analyse permet de mettre en avant des associations statistiquement significatives ou non entre une fréquence, un contexte et le résultat du dosage du MTX

II. Résultats

II.1. Description sociodémographique de la population

Tableau VII Description sociodémographique de la population

	Effectifs	Fréquence (%)
Population étudiée	31	100%
Genre		
Femme	19	61,3%
Homme	12	38,7%
Age Moyenne = 33,03 ± 7,761		
[24-30]	15	48,4%
[31-40]	11	35,5%
[41-50]	4	12,9%
[51-60]	1	3,2%
établissement du lieu d'exposition		
CHU	17	54,8%
CAC	14	45,2%
Tabagisme		
Fumeur	4	12,9%
Non-Fumeur	27	87,1%
Alimentation au poste de travail		
Non	20	64,5%
Oui	11	35,5%
Nature du poste de travail		
Infirmier	5	16,1%
Aide-soignant	8	25,8%
agent d'entretien de surface	2	6,5%
Médecin	12	38,7%
Autre	4	12,9%

Résultats

Nombre d'année d'ancienneté au poste de travail			
	[1-11[25	80,6%
	[11-20]	5	16,1%
	>20	1	3,2%
Accident d'exposition aux anti-cancéreux			
	Non	26	83,9%
	Oui	5	16,1%
Type d'exposition au MAC			
	Tâche habituelle	23	74,2%
	Non habituelle	8	25,8%
Moyens de Protection collective			
	Non	17	54,8%
	Oui	14	45,2%
Gants			
	Non	2	6,5%
	Une Paire	18	58,1%
	Deux Paires	9	29%
	parfois	2	6,5%
Type du masque			
	Chirurgicale	28	90,3%
	FFP2	3	9,7%
Vêtement de travail			
	Blouse	24	77,4%
	Sur Blouse	7	22,6%
Lunettes			
	Non	21	67,7%
	Oui	3	9,7%
	Parfois	7	22,6%
Avortement			
	Non	30	96,8%
	Oui	1	3,2%

II.2. Analyse du MTX

II.2.1. En fonction de la détectabilité :

Le secteur suivant représente la fréquence de contamination au MTX, le MTX était détectable dans les urines de 35% des travailleurs.

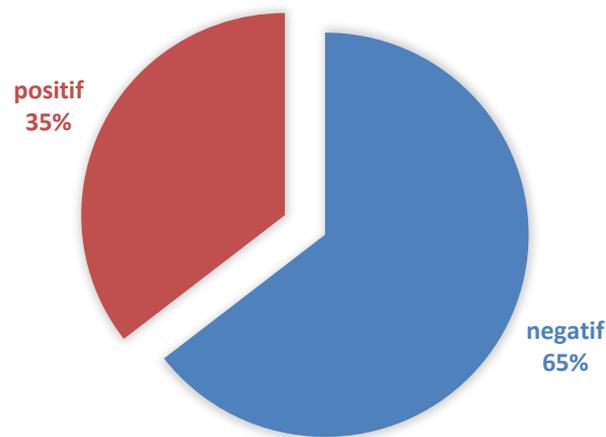


Figure 9 Fréquence de contamination au MTX

II.2.2. En fonction du Genre

Cette étude a montré que parmi les 19 sujets de sexe féminin 42.1% sont positifs au MTX et chez les 12 sujets de sexe masculin 25% sont positifs aussi.

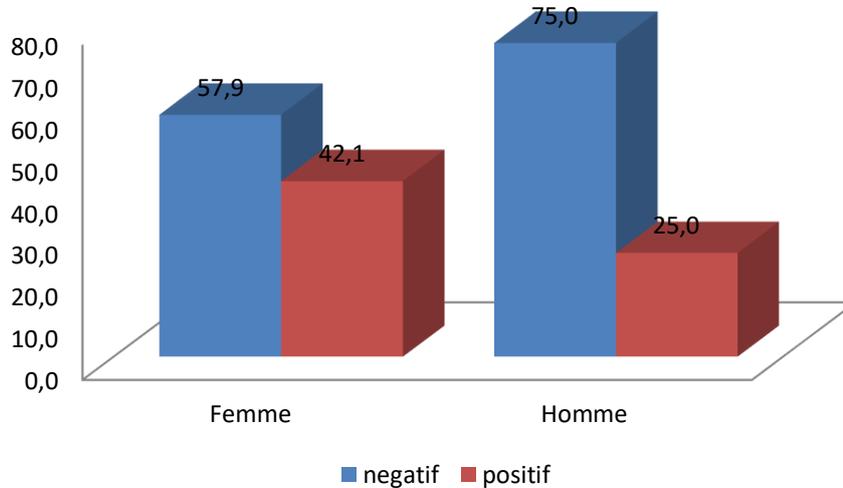


Figure 10 Contamination au MTX en fonction du genre

II.2.3. En Fonction de l'Age :

La figure montre la variabilité de contamination en fonction des tranches d'âges.

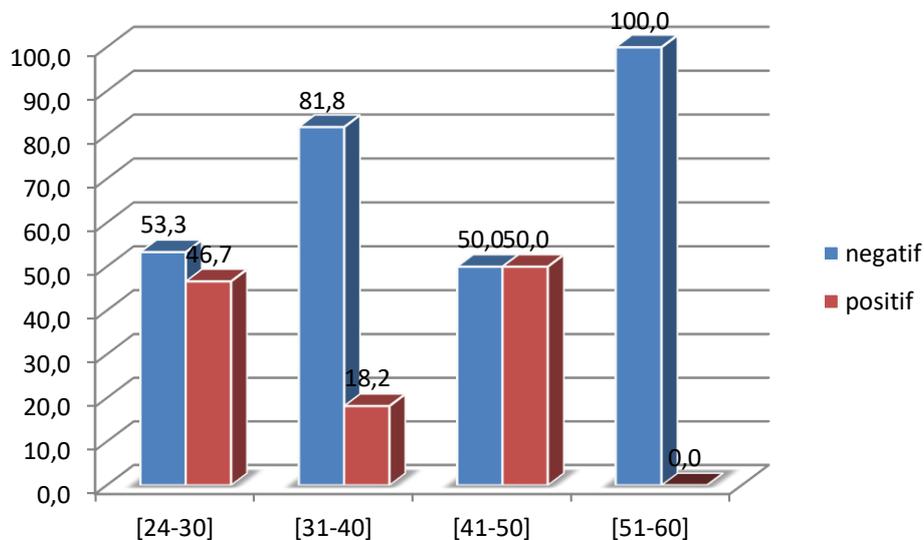


Figure 11 Contamination au MTX en fonction de l'âge

II.2.4. En fonction du nombre d'années d'ancienneté au poste de travaille

Chez les sujets qui n'ont pas dépassé les 10 ans de travail dans le service d'hématologie on observe une contamination chez 40% d'entre eux, alors que 16.7% sont contaminés chez les sujets dépassants les 10 ans de travail dans le service d'hématologie.

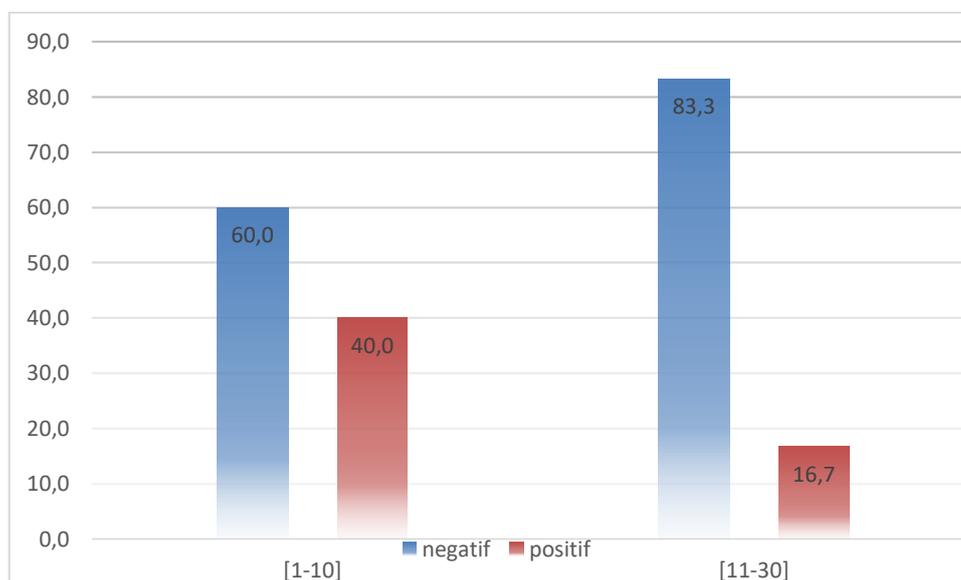


Figure 12 Contamination au MTX en fonction du nombre d'année d'ancienneté au poste de travaille

II.2.5. En fonction de lieu de travail

Parmi les 17 personnes travaillant au CHU 17.6% sont positif au MTX, et 57.1% parmi les 14 personnes travaillant au CAC sont positif .

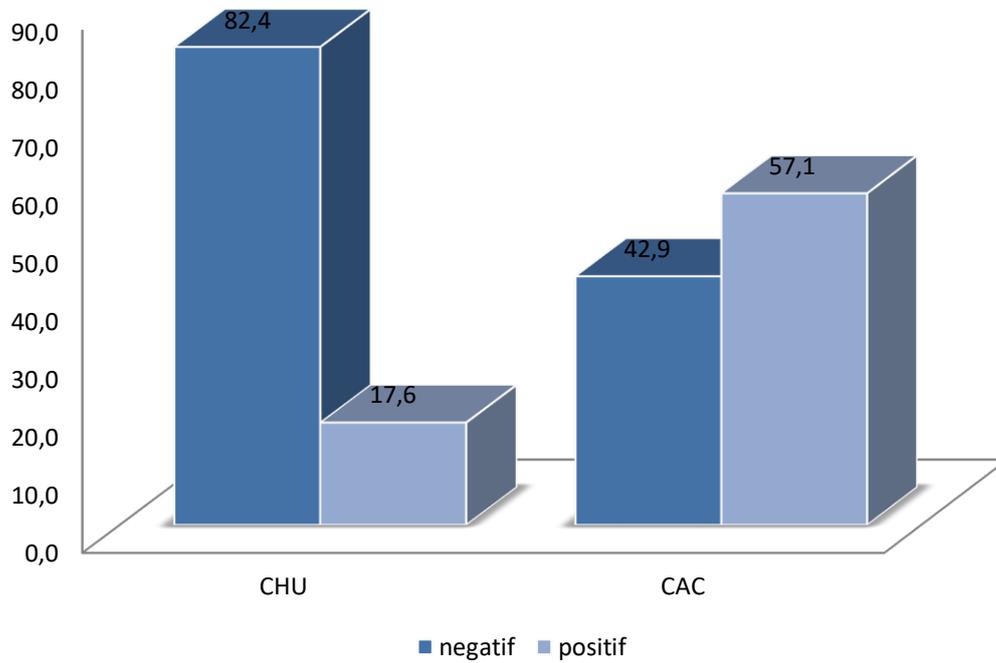


Figure 13 Contamination au MTX en fonction du lieu de travail

II.2.6. En fonction du tabagisme

Parmi les fumeurs figurant dans notre étude, 25% sont positifs au MTX et parmi les non-fumeurs, 37% sont positifs.

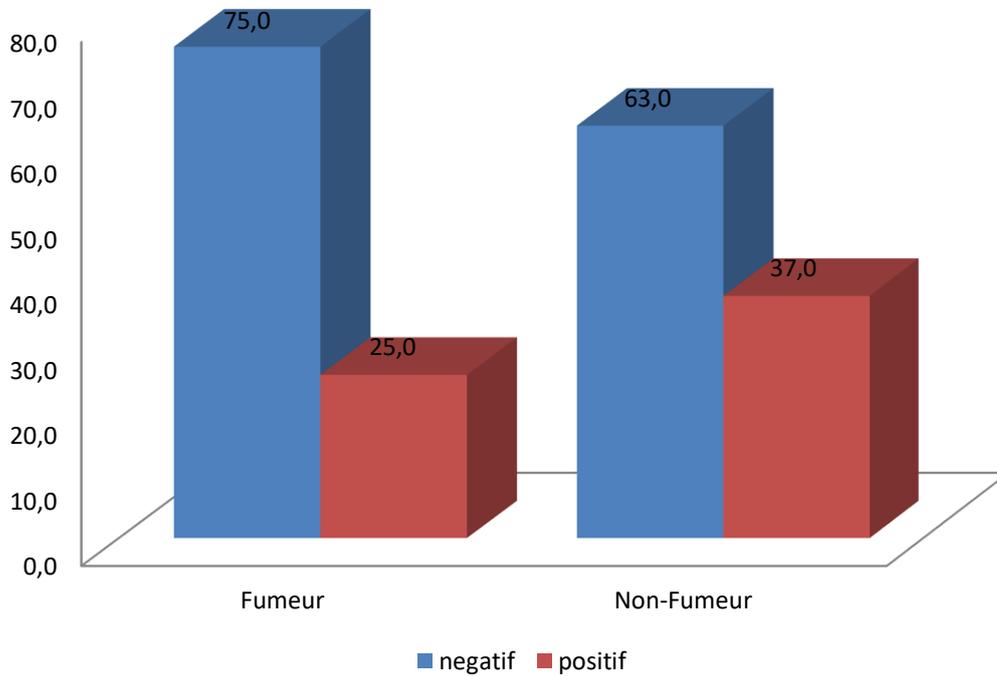


Figure 14 Contamination au MTX en fonction du tabagisme

II.2.7. En fonction de l'alimentation au poste de travail

On observe que 30% des sujets qui ne s'alimentent pas au poste de travail sont positifs, alors que 45.5% des sujets qui s'alimentent au poste de travail sont positifs.

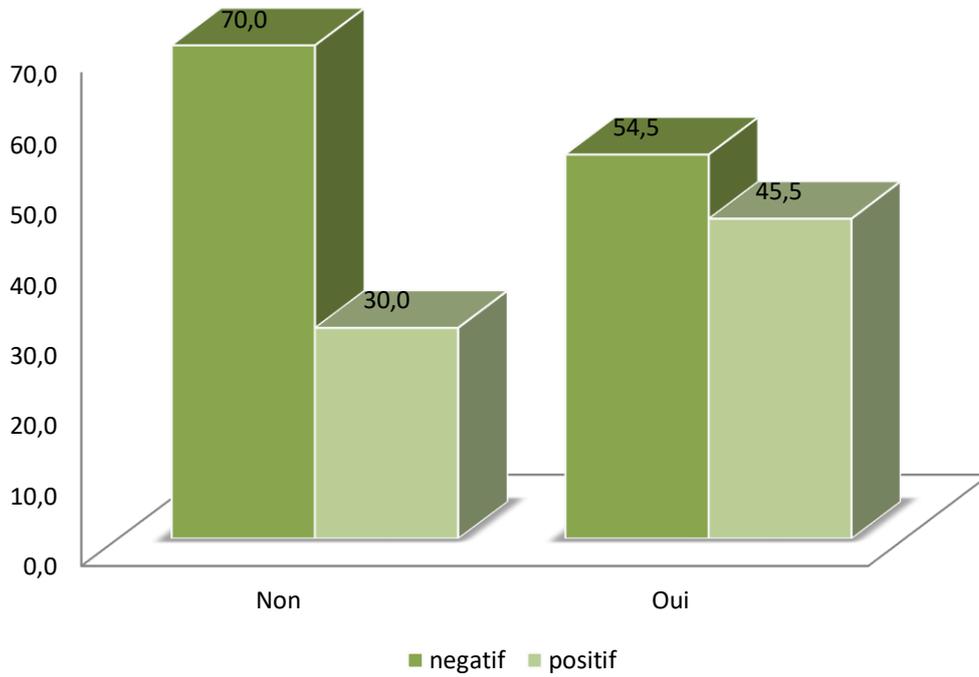


Figure 15 Contamination au MTX en fonction de l'alimentation au poste de travail

II.2.8. En fonction de la nature du poste de travail

La figure montre les fréquences de contamination parmi les différents postes de travail.

On trouve que 60% des infirmiers sont positifs au MTX, 12.5% des aides-soignants, 33.3% chez les médecins

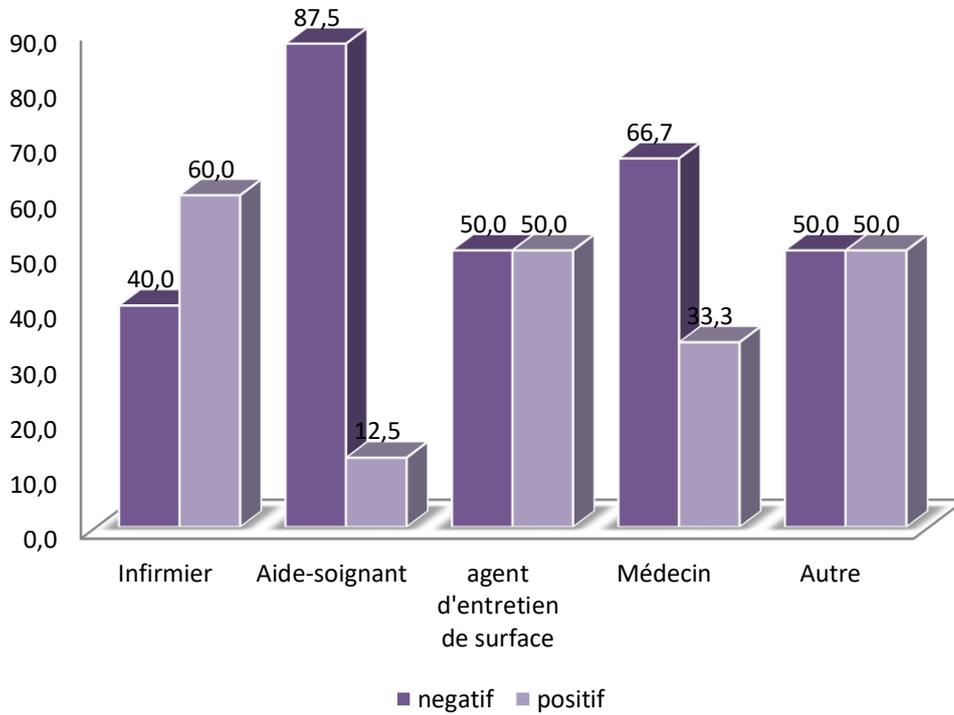


Figure 16 Contamination au MTX en fonction de la nature du poste de travail

II.2.9. En fonction des accidents d'exposition au anti-cancéreux

La figure montre que 40% du personnel ayant eu un accident d'exposition sont positifs au MTX et 34.6% sont positifs parmi ceux qui n'ont pas eu d'accident d'exposition

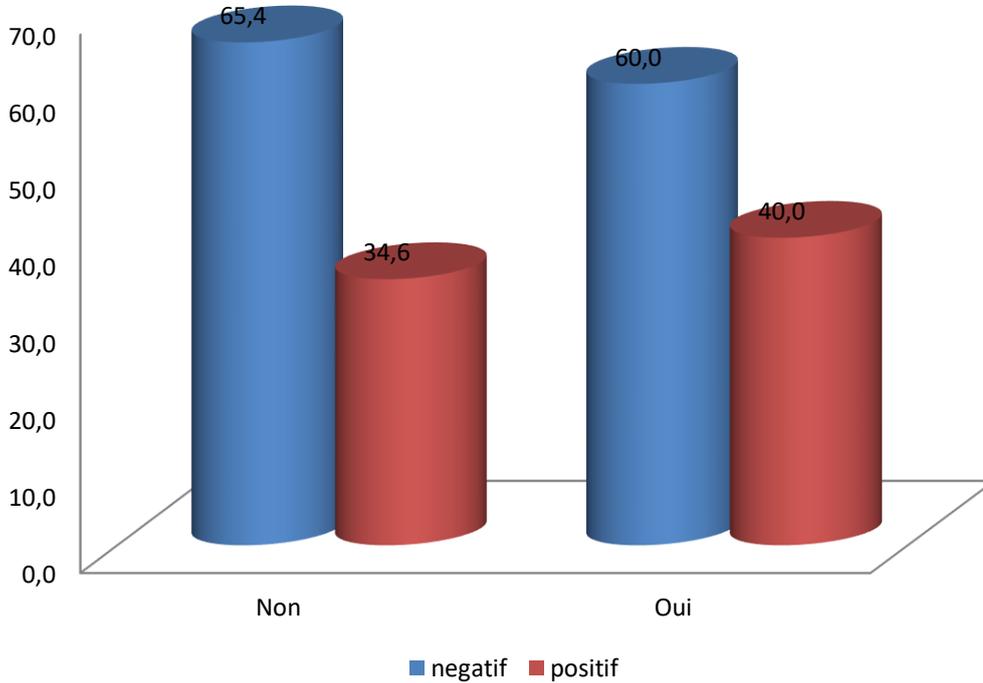


Figure 17 Contamination au MTX en fonction des accidents d'exposition au anti-cancéreux

II.2.10. En fonction du type d'exposition au MAC

On observe que 30% des sujets qui sont fréquemment exposés aux CTX sont positifs au MTX, alors que 50% sont positifs parmi ceux que l'exposition aux CTX n'est qu'une tâche non habituelle.

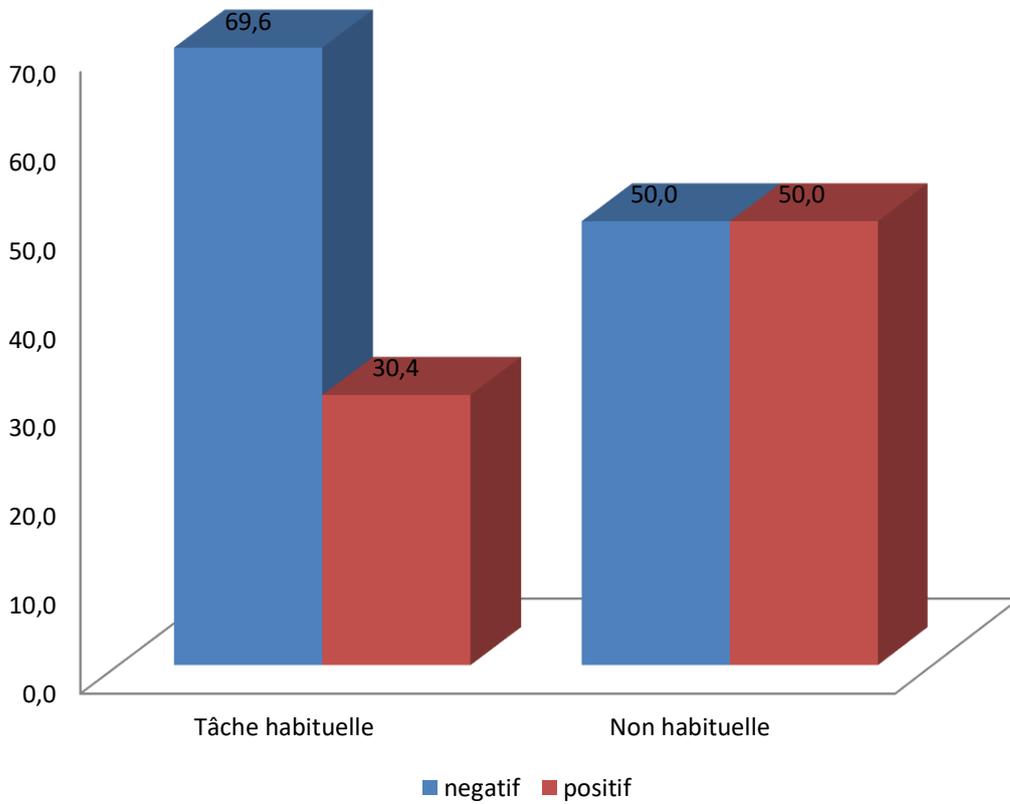


Figure 18 Contamination au MTX en fonction du type d'exposition au MAC

II.2.11. En fonction des moyens de Protection collective

Parmi les sujets qui dispose d'une protection collective (hotte) 57.1 sont positifs aux MTX, alors que 17.6% sont positifs parmi ceux qui ne dispose pas d'une protection collective.

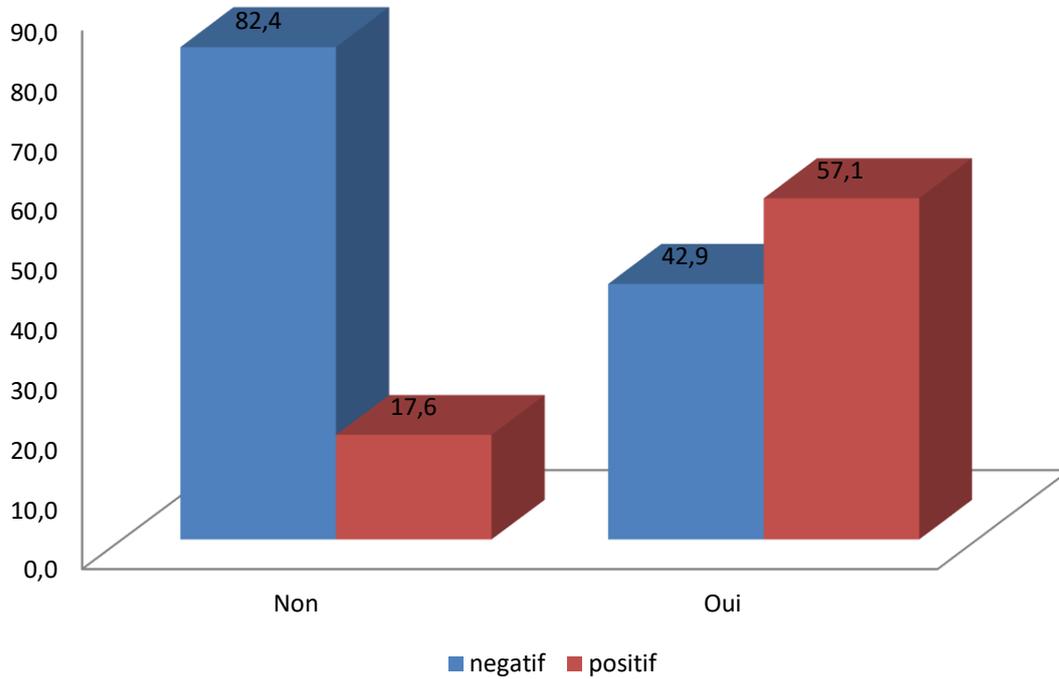


Figure 19 Contamination au MTX en fonction des moyens de protection collective

II.2.12. En fonction du type du masque porté

On observe que parmi le personnel qui se protège avec un masque FFP2 personne n'est positif, et 39.3% de ceux qui se protègent avec un masque chirurgical sont positifs au MTX

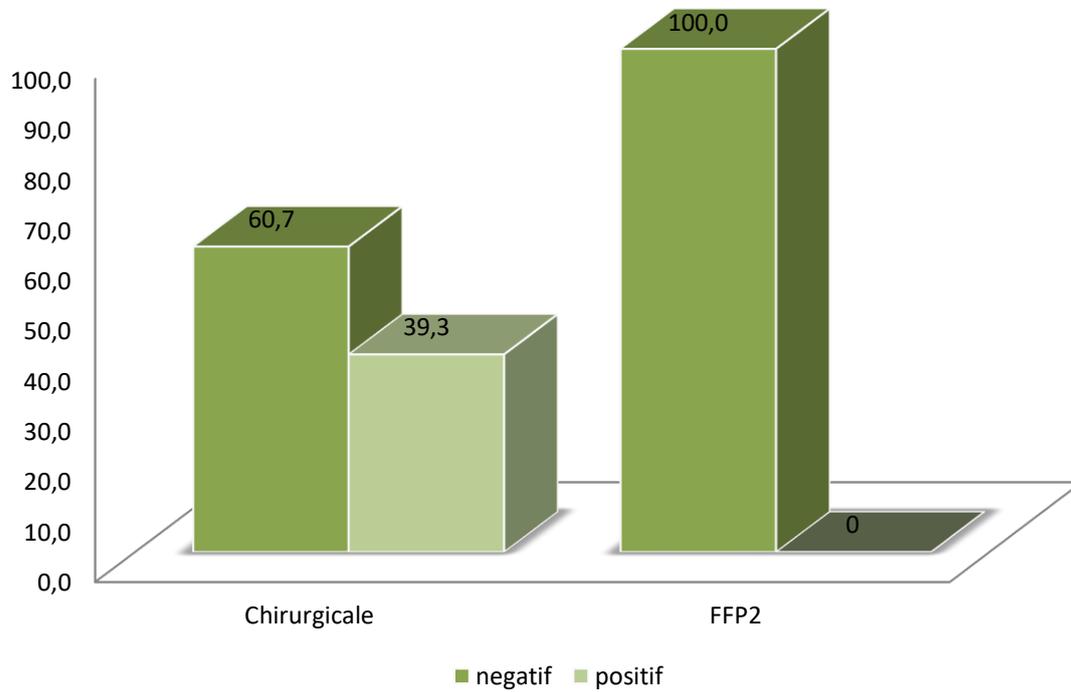


Figure 20 Contamination au MTX en fonction du type du masque

II.2.13. En fonction du port des gants

La figure montre les fréquences de contamination au MTX en fonction du port ou non des gants pour se protéger.

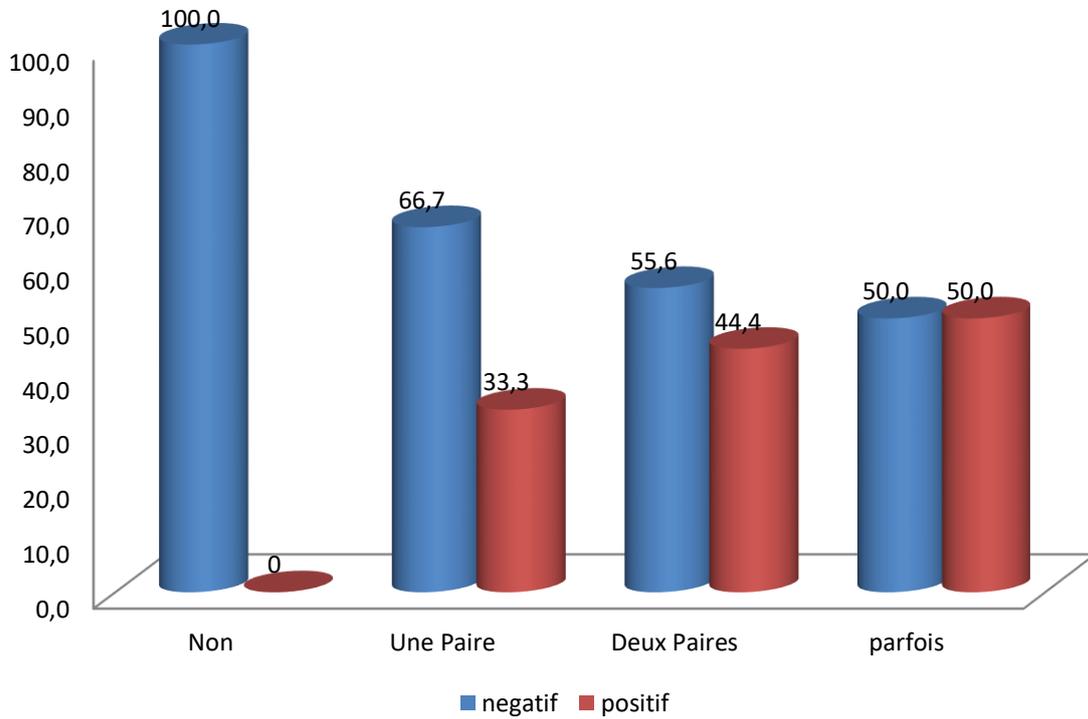


Figure 21 Contamination au MTX en fonction du port de gants

II.2.14. En fonction des vêtements de travail

On trouve 33.3 % des sujets habillés en blouse sont positifs aux MTX, et 42.9% sont positifs parmi ceux habillés en blouse et surblouse.

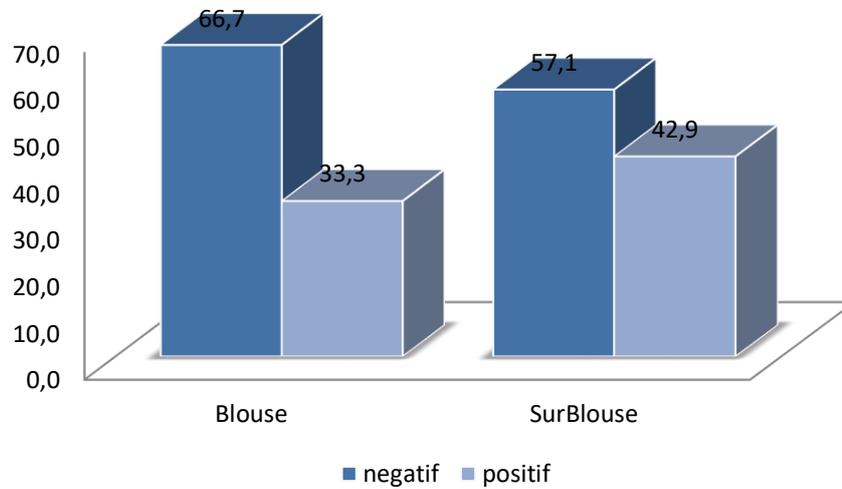


Figure 22 Contamination au MTX en fonction des vêtements de travail

II.2.15. En fonction du port des Lunettes

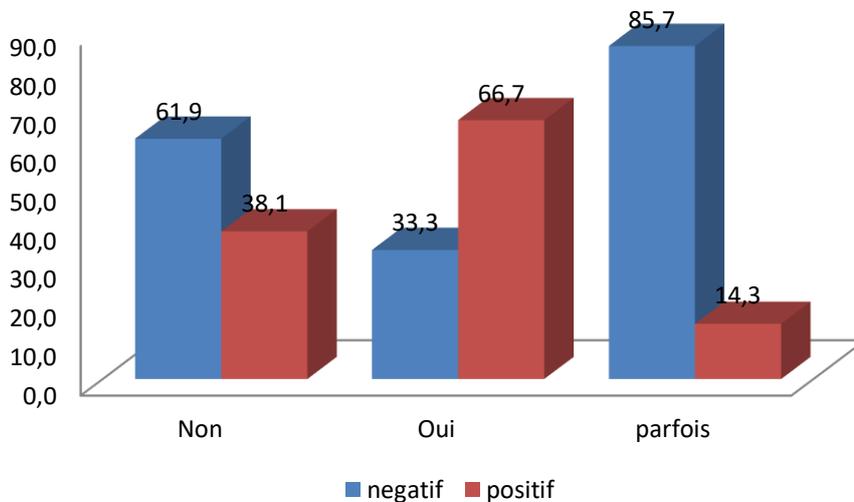


Figure 23 Contamination au MTX en fonction du port des lunettes

II.2.16. En fonction des évènements reprotoxiques

On a trouvé 36.7% des sujets qui n'ont pas eu des évènements reprotoxique positifs au MTX et aucun des ceux qui ont eu un antécédent reprotoxique.

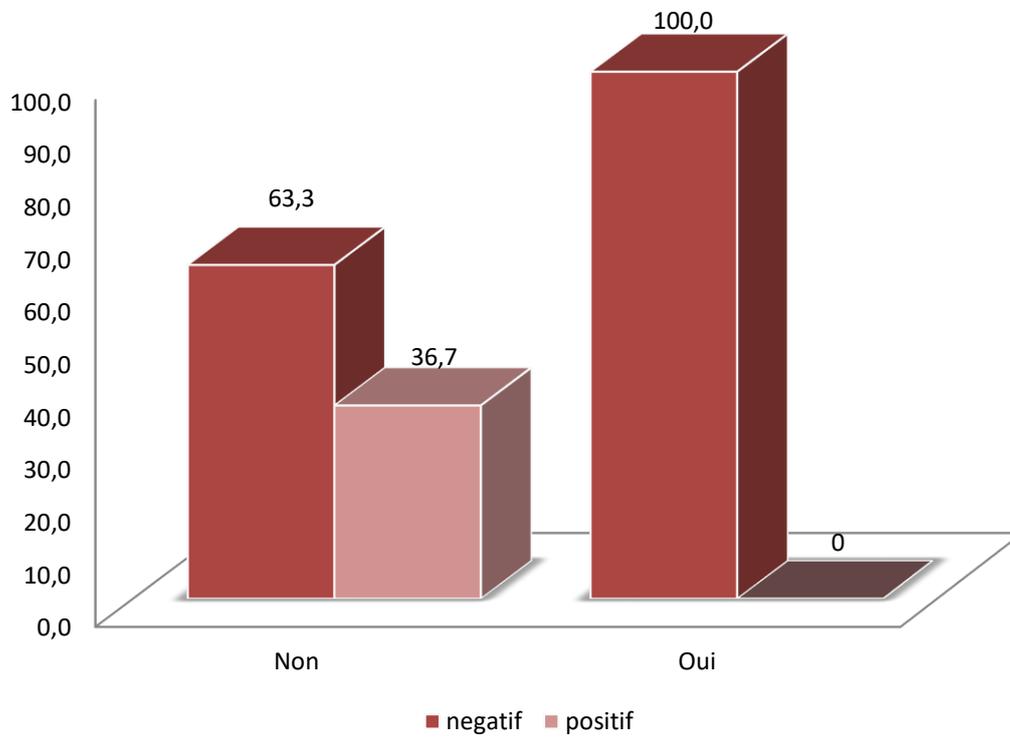


Figure 24 Contamination au MTX en fonction des antécédent reprotoxique

III. Discussion

Discussion

- Limites de notre étude
- ❖ Les moyens de protections individuelles utilisés par le personnel dans le service d'hématologie étaient plus importants à cause de la pandémie de la covid.
- ❖ L'étude s'est portée sur tout le personnel de santé (infirmier, médecins, aide-soignant, ...), ce qui a constitué des difficultés lors de l'interprétation des résultats.
- ❖ Le nombre de participants dans notre étude était limité (31 sujets), parce que ça n'a concerner que le service d'hématologie.

Cette étude concerne tous les travailleurs du service d'hématologie de Tlemcen, on a récupéré des prélèvements urinaires sur un total de 31 personnes (12 médecins, 5 infirmiers, 8 aides-soignants, 2 agents de surfaces, 3 psychologues, 1 agent de course)

La moyenne d'âge des sujets étudiés est de $33,03 \pm 7,761$, la majorité 48.4% sont dans une tranche d'âge entre 24 et 30 ans.

Dans cette étude on a 19 femmes (61.3%) et 12 hommes (38.7%), cette différence peut se comprendre par le fait que la population générale des infirmiers et médecins dans l'hôpital est majoritairement de sexe féminin.

Dans cette étude on a 4 Fumeur (12.9%) et 27 Non-Fumeur (87.1%), cette différence peut se comprendre par le fait que notre population est généralement constituée d'un personnel médicale plutôt conscient des risque du tabac.

Onze personne (35.5%) s'aliment à leur poste de travail, et les 20 autres (64.5%) ne le font pas, il est strictement interdit de prendre un déjeuner dans un service anti-cancéreux, trouvé une si grande fréquence ne s'explique que par l'inconscience du personnel au risque des médicaments anti-cancéreux

L'exposition au médicament anti-cancéreux est une Tâche habituelle pour 23 personnes (74.2%) et Non habituelle pour 8 personnes (25.8%), cette différence s'explique à la majorité des gens inclus dans l'étude sont des infirmiers

Discussion

Ceux qui ont déclaré d'être exposé à l'anti-cancéreux habituellement sont les infirmiers et les aides-soignants, les agents de surfaces et aussi quelque médecin.

Lors de l'analyse des prélèvements urinaire, le MTX a été détecté chez 11 travailleurs parmi les 31 inclus dans notre étude ce qui représente une fréquence de 35%.

Dans la littérature on a trouvé une multitude d'études (91, 95, 102, 103, 106, 107, 143-156) sur la surveillance des bio marqueurs d'exposition dans les urines du personnel de santé, différents anticancéreux ont été dosé (Annexe 3) Mais seulement deux études (138,146) s'étaient intéressés au dosage du MTX

Pour faire une comparaison avec notre étude il faut prendre en compte le fait que plusieurs auteurs n'ont pas inclus les médecins dans leurs études, que les méthodes d'analyses sont différentes et que nombreuses études dosent plusieurs anticancéreux et considèrent un prélèvement positif s'ils détectent une seule substance.

Tableau VIII études sur la surveillance

Auteurs	Nombres de travailleurs	Type du personnel soignant	Bio marqueurs évalués	Résultats
Notre étude	31	Médecins et infirmiers	MTX	11+/31 (35%)
Turci 2002(143)(Italie)	16 (62 prélèvements)	Infirmiers et pharmaciens	CP, IFO, MTX, Pt	22+/62 (36%)
Mason 2005(151) (royaumes unies)	50	Pharmaciens	CP, IFO, Pt, DXR, MTX	0/50 (0%)

On remarque que les fréquences de contamination avec les anticancéreux diffèrent énormément entre les études de 0% (Mason 2005(151), Maeda 2010 (154)) de contamination à 100% (Nygren 1997 (147)) ce qui montre que plusieurs facteurs influencent l'exposition du personnel de santé aux anticancéreux (protection collective utilisée, protection individuel, charge de travail, ...) mais il faut noter que les études qui ont eu une fréquence de contamination supérieure à 50% utilisent des techniques de détection très sensible. De ce fait,

Discussion

on peut considérer qu'une fréquence de 11/31 est inquiétante parce que dans cette étude on a inclus des médecins et on n'a dosé qu'un seul anticancéreux (MTX).

Concernant l'analyse du MTX en fonction des facteurs sociodémographiques (genre, Age, tabagisme, l'ancienneté) on n'a pas trouvé d'association significative ($p > 0.05$) avec la détection du MTX chez le personnel de santé.

En analysant la contamination au MTX en fonction du poste de travail on a observé des fréquences de contamination de 3 infirmières sur 5, 4 médecins sur 12, 1 aide-soignant sur 8, 1 agent d'entretien de surface sur 2, une biologiste et un agent de course.

Les infirmières et les aides-soignants sont souvent exposés aux médicaments anticancéreux parce qu'ils effectuent tous les tâches les plus exposantes aux anticancéreux (administration, reconstitution, ...). Donc, détecter des concentrations de MTX dans leurs urines était prévisible, mais pour les autres travailleurs qui n'ont pas un contact avec les préparations de chimiothérapie trouvés des prélèvements contenant du MTX demandent une explication.

L'hypothèse la plus probable est l'exposition indirecte avec des surfaces contaminées, plusieurs études (111, 113, 157) ont démontré qu'une contamination surfacique de zones non concernés par la préparation ou l'administration de médicament chimiothérapique est possible (caisses, salles d'attentes, ...)

Dans l'étude de Hedmer 2008(102) ils ont observé que les plus importantes concentrations surfaciques de médicaments anticancéreux ne se trouvent pas dans les zones de préparations ou d'administrations mais près des toilettes des malades.

On a trouvé une association significative ($p < 0.05$) entre le lieu de travail et la contamination au MTX, 3 travailleurs sur 17 ont été contaminés au niveau du CHU Tlemcen alors que 8 sur 14 sont contaminés au niveau du CLCC.

Cette différence est dû probablement au fait qu'au niveau du CLCC le personnel manipulait et administrait significativement plus de chimiothérapie qu'au niveau du CHU. Ces résultats ont été constatés alors qu'au niveau du CHU le personnel ne dispose d'aucun moyen de protection collectif (hotte, isolateur, ...) et que le personnel du CLCC ont une hotte pour limiter la contamination lors de la manipulation, mais cette dernière est adaptée à

Discussion

l'utilisation en microbiologie et non pour limiter l'exposition aux produits chimiques ou toxiques.

Ce qui montre que des dispositions adaptées et un protocole rigoureux est primordial pour limiter l'exposition au anticancéreux.

Concernant les habitudes au milieu de travail et les moyens de protections individuelles utilisés aucune association significative n'a été établie ($p > 0.05$) avec l'exposition au MTX dans notre étude malgré le fait que le personnel se protégeait contre la pandémie du covid mais cette protection n'est pas suffisante contre les médicaments anticancéreux

Une étude(158) a montré qu'une protection à base d'une seule paire de gants n'est pas suffisante pour empêcher l'absorption dermique des anticancéreux et qu'utiliser deux paires ne protège que s'ils sont remplacés chaque 30 minutes, dans cette étude on a constaté que 71% des travailleurs ne portent pas de gants ou ne porte qu'une seule paire.

Concernant les autres moyens de protections (masques, lunettes, surblouse) on observe que les masques sont portés par tous le personnel pour se protéger du covid et non des anticancéreux. 7 travailleurs sur 31 portent une surblouse et 3 sur 31 des sujets portent des lunettes ce qui est insuffisant pour la protection contre les agents anticancéreux. Des résultats similaires ont été trouvé dans l'étude de James 2014 (159) qui conclue que les infirmières et les autres travailleurs de la santé n'adhèrent pas universellement à des directives de manipulation sûre, ce qui les expose eux et même les membres de leur famille à un risque d'exposition.

IV. Conclusion

Conclusion

Cette étude a confirmé la présence de médicament antinéoplasique, spécifiquement de la MTX non métabolisée, dans l'urine d'un large nombre d'agents de santé travaillant dans le service d'hématologie de Tlemcen.

Ces résultats réaffirment également notre idée que les travailleurs de la santé sont plus nombreux qu'on ne le pensait initialement à être potentiellement exposés aux médicaments antinéoplasiques.

La mise en danger des travailleurs par des effets toxiques-irritatifs, sensibilisants, carcinogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction imputable aux cytostatiques doit être prévenue par des mesures de protection techniques, organisationnelles et personnelles adéquates. Ces mesures doivent garantir que les travailleurs ne courent aucune augmentation du risque génotoxiques décelé par le monitoring biologique, aucun risque accru de cancer, aucun effet défavorable sur la grossesse et n'ont à craindre aucune maladie professionnelle aiguë ou chronique. Ces mesures de protection ont pour but de maintenir un niveau d'exposition externe et interne aux cytostatiques le plus bas possible pour les travailleurs.

Annexes

Annexes

Annexes 1 : fiche de questionnaire

Recueil et transport de l'échantillon	
Identifiant :	
Date de prélèvement :/...../.....	Heure du prélèvement :H.....
Date d'envoi au laboratoire :/...../.....	
Moment de prélèvement dans la journée : <input type="checkbox"/> Début <input type="checkbox"/> Fin de poste	
Moment de prélèvement dans la semaine : <input type="checkbox"/> J1 <input type="checkbox"/> J2 <input type="checkbox"/> J3 <input type="checkbox"/> J4 <input type="checkbox"/> J5	
Nature du prélèvement :	
Température du stockage : <input type="checkbox"/> ambiante <input type="checkbox"/> 4°C <input type="checkbox"/> -20°C <input type="checkbox"/>	
Température du transport : <input type="checkbox"/> ambiante <input type="checkbox"/> 4°C <input type="checkbox"/> -20°C <input type="checkbox"/>	
Renseignements individuels	
Nom (facultatif) :	
Prénom (facultatif) :	
Résidence (facultatif) :	
Etablissement du lieu d'exposition :	
Sexe : <input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin	Date de naissance :/...../.....
Tabagisme : <input type="checkbox"/> fumeur <input type="checkbox"/> non-fumeur <input type="checkbox"/> ex-fumeur	
Nombre de cigarettes fumées dans les 24 h avant le prélèvement :	
Alimentation au poste de travail : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
<u>Nature du poste de travail :</u>	
<input type="checkbox"/> infirmier <input type="checkbox"/> aide-soignant <input type="checkbox"/> agent d'entretien de surface <input type="checkbox"/> médecin	
<input type="checkbox"/> pharmacien <input type="checkbox"/> préparateur en pharmacie <input type="checkbox"/> aide préparateur <input type="checkbox"/> autre :	
Nombre d'années d'ancienneté au poste de travail :	
Ancien poste de travail :	
<u>Exposition extra professionnelle :</u>	
<input type="checkbox"/> Traitement personnel par médicament anti-cancéreux d'un <input type="checkbox"/> Traitement d'un animal de	<input type="checkbox"/> Traitement par médicament anti-
au cours des 6 derniers Mois	proche au domicile au cours
anti-cancéreux au cours	compagnie par médicament
	des 6 derniers mois
	des 6 derniers mois
<u>Source de pollution près du domicile :</u>	
<input type="checkbox"/> Usine <input type="checkbox"/> Hôpital <input type="checkbox"/> Autre :	
Activité professionnelle le jour du prélèvement	
Description des Principales tâches	<input type="checkbox"/> Reconstitution (durée/jour) :H.....min et fois/jour
Exposants aux médicament anti-cancéreux	<input type="checkbox"/> Administration : fois/jour <input type="checkbox"/> Réception/ manipulation de
médicament anti-cancéreux : fois/jour	<input type="checkbox"/> Débranchements : Fois/jour <input type="checkbox"/> poches

Annexes

<input type="checkbox"/> Gestion des déchets de médicament anti-cancéreuxfois/jour <input type="checkbox"/>	
sondage urinaire :fois/j	
<input type="checkbox"/> Autres :	
Accident d'exposition : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Horaires de travail : Début de poste : H Fin de poste :H	
Horaires de la (des) tâches	
Exposantes aux médicament anti-cancéreux : Début de tâche : H Fin de tâches :H	
Nombre de patients pris en charge, traités par médicament anti-cancéreux :	
MAC (s) utilisé (s) (nom de molécule ou nom commercial précis, quantité total manipulée, nombre de manipulation par molécule :	
Type d'exposition aux médicament anti-cancéreux : <input type="checkbox"/> Tâche habituelle <input type="checkbox"/> Non habituelle <input type="checkbox"/>	
Accidentelle (ex casse)	
Dernière exposition aux médicament anti-cancéreux : Date/...../..... Durée	
.....	
Moyens de protection collective utilisés le jour du prélèvement	
Protection collective : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
Type de protection : <input type="checkbox"/> Hotte à flux laminaire horizontale	
<input type="checkbox"/> Hotte à flux laminaire verticale : PSM de type <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	
<input type="checkbox"/> Isolateur	
Vérification récente (< 1 an) de son efficacité <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sais pas	
Moyens de protection individuelle utilisés le jour du prélèvement	
Masque respiratoire : <input type="checkbox"/> OUI, systématiquement <input type="checkbox"/> Parfois <input type="checkbox"/> NON	
Etat : <input type="checkbox"/> Neuf <input type="checkbox"/> Usagé	
Type de masque : <input type="checkbox"/> chirurgical <input type="checkbox"/> P1 ou FFP <input type="checkbox"/> P2 ou FFP2 <input type="checkbox"/> P3 ou FFP3 <input type="checkbox"/> autre:	
Gants : <input type="checkbox"/> OUI, systématiquement <input type="checkbox"/> Parfois <input type="checkbox"/> NON	
Type de gants : <input type="checkbox"/> latex <input type="checkbox"/> Nitrile <input type="checkbox"/> Néoprène <input type="checkbox"/> Vinyle <input type="checkbox"/> PVC	
Nombre de paires de gants <input type="checkbox"/> 1 paire <input type="checkbox"/> 2 paire	
Manches : <input type="checkbox"/> courtes <input type="checkbox"/> Longues	
Vêtements de travail : <input type="checkbox"/> blouse <input type="checkbox"/> sur blouse <input type="checkbox"/> tablier PVC <input type="checkbox"/> charlotte	
Lunettes (si risque de projection) <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> Parfois <input type="checkbox"/> NON	
Activité professionnelle antérieure au jour de prélèvement	
Exposition aux médicament anti-cancéreux dans les 7 jours avant le prélèvement <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	
Type d'exposition : <input type="checkbox"/> Tâche Habituelle <input type="checkbox"/> Non habituelle <input type="checkbox"/> Accidentelle	
<input type="checkbox"/> Contact avec des excréta de Patients traités avec port EPI <input type="checkbox"/> Contact avec du linge souillé	
Nombre de patients pris en charge, traités par médicament anti-cancéreux : par jour ou par semaine	
symptomatologie	

Annexes

Effets aigues :	<input type="checkbox"/> Céphalées	<input type="checkbox"/> Chute de cheveux	<input type="checkbox"/> Eruption cutanées
	<input type="checkbox"/> Sensation de bouche amère	<input type="checkbox"/> Sensation d'irritation des yeux	
	<input type="checkbox"/> vertiges	<input type="checkbox"/> maux de tête	
	<input type="checkbox"/> Autre :		
Antécédents cancer :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	

<u>Reprotoxicité :</u>			
Avortement :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	
Malformations congénitales			
Chez Les enfants :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	
Mortinatalité :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	

*MAC : médicaments anticancéreux

Annexes

Annexe 2 : résultats et calculs

Récapitulatif de traitement des observations						
	Observations					
	Valide		Manquant		Total	
	N	Pourcentage	N	Pourcentage	N	Pourcentage
Age * Dose du MTX	31	100,0%	0	0,0%	31	100,0%
établissement du lieu d'exposition * Dose du MTX	31	100,0%	0	0,0%	31	100,0%
Sexe * Dose du MTX	31	100,0%	0	0,0%	31	100,0%
Tabagisme * Dose du MTX	31	100,0%	0	0,0%	31	100,0%
Alimentation au post de travail* Dose du MTX	31	100,0%	0	0,0%	31	100,0%
Nature du poste de travail* Dose du MTX	31	100,0%	0	0,0%	31	100,0%
Nombre d'année d'ancienneté au poste de travail* Dose du MTX	31	100,0%	0	0,0%	31	100,0%
exposition extra professionnelle * Dose du MTX	31	100,0%	0	0,0%	31	100,0%
Source de pollution près du domicile * Dose du MTX	31	100,0%	0	0,0%	31	100,0%
Accident d'exposition au anti-cancéreux * Dose du MTX	31	100,0%	0	0,0%	31	100,0%
Moyens de Protection collective * Dose du MTX	31	100,0%	0	0,0%	31	100,0%
Type du masque * Dose du MTX	31	100,0%	0	0,0%	31	100,0%
gants * Dose du MTX	31	100,0%	0	0,0%	31	100,0%
Vêtement de travail* Dose du MTX	31	100,0%	0	0,0%	31	100,0%
Avortement * Dose du MTX	31	100,0%	0	0,0%	31	100,0%

Annexes

Contamination au MTX en fonction du genre

Tableau croisé				
Effectif				
		Dose du MTX		Total
		negatif	positif	
Sexe	Femme	11	8	19
	Homme	9	3	12
Total		20	11	31

Tests du khi-carré					
	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. exacte (bilatérale)	Sig. exacte (unilatérale)
khi-carré de Pearson	,940 ^a	1	,332		
Correction pour continuité ^b	,341	1	,559		
Rapport de vraisemblance	,964	1	,326		
Test exact de Fisher				,452	,282
Association linéaire par linéaire	,910	1	,340		
N d'observations valides	31				

a. 1 cellules (25,0%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de 4,26.

b. Calculée uniquement pour une table 2x2

Contamination au MTX en fonction de l'âge

Tableau croisé				
Effectif				
		Dose du MTX		Total
		negatif	positif	
Age	1	8	7	15
	2	9	2	11
	3	2	2	4
	4	1	0	1
Total		20	11	31

Annexes

Tests du khi-carré			
	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)
khi-carré de Pearson	3,176 ^a	3	,365
Rapport de vraisemblance	3,620	3	,305
Association linéaire par linéaire	,677	1	,411
N d'observations valides	31		
a. 5 cellules (62,5%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de ,35.			

Contamination au MTX en fonction du nombre d'année d'ancienneté au poste de travail

Tableau croisé				
Effectif				
		Dose du MTX		Total
		negatif	positif	
Nombre d'année d'ancienneté au poste de travail	1	15	10	25
	2	5	1	6
Total		20	11	31

Tests du khi-carré					
	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. exacte (bilatérale)	Sig. exacte (unilatérale)
khi-carré de Pearson	1,151 ^a	1	,283		
Correction pour continuité ^b	,357	1	,550		
Rapport de vraisemblance	1,267	1	,260		
Test exact de Fisher				,383	,284
Association linéaire par linéaire	1,114	1	,291		
N d'observations valides	31				
a. 2 cellules (50,0%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de 2,13.					
b. Calculée uniquement pour une table 2x2					

Contamination au MTX en fonction du lieu de travail

Tableau croisé				
Effectif				
		Dose du MTX		Total
		negatif	positif	
établissement du lieu d'exposition	CHU	14	3	17
	CAC	6	8	14
Total		20	11	31

Tests du khi-carré					
	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. exacte (bilatérale)	Sig. exacte (unilatérale)
khi-carré de Pearson	5,231 ^a	1	,022		
Correction pour continuité ^b	3,648	1	,056		
Rapport de vraisemblance	5,359	1	,021		
Test exact de Fisher				,031	,028
Association linéaire par linéaire	5,063	1	,024		
N d'observations valides	31				
a. 1 cellules (25,0%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de 4,97.					
b. Calculée uniquement pour une table 2x2					

Annexes

Contamination au MTX en fonction du tabagisme

Tableau croisé				
Effectif				
		Dose du MTX		Total
		negatif	positif	
Tabagisme	Fumeur	3	1	4
	Non-Fumeur	17	10	27
Total		20	11	31

Tests du khi-carré					
	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. exacte (bilatérale)	Sig. exacte (unilatérale)
khi-carré de Pearson	,220 ^a	1	,639		
Correction pour continuité ^b	,000	1	1,000		
Rapport de vraisemblance	,231	1	,631		
Test exact de Fisher				1,000	,553
Association linéaire par linéaire	,213	1	,644		
N d'observations valides	31				
a. 2 cellules (50,0%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de 1,42.					
b. Calculée uniquement pour une table 2x2					

Annexes

Contamination au MTX en fonction de l'alimentation au poste de travail

Tableau croisé				
Effectif				
		Dose du MTX		Total
		negatif	positif	
Alimentation au post de travail	Non	14	6	20
	Oui	6	5	11
Total		20	11	31

Tests du khi-carré					
	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. exacte (bilatérale)	Sig. exacte (unilatérale)
khi-carré de Pearson	,740 ^a	1	,390		
Correction pour continuité ^b	,219	1	,640		
Rapport de vraisemblance	,731	1	,392		
Test exact de Fisher				,452	,317
Association linéaire par linéaire	,717	1	,397		
N d'observations valides	31				
a. 1 cellules (25,0%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de 3,90.					
b. Calculée uniquement pour une table 2x2					

Annexes

Contamination au MTX en fonction de la nature du poste de travail

Tableau croisé				
Effectif				
		Dose du MTX		Total
		negatif	positif	
Nature du poste de travail	Infirmier	2	3	5
	Aide-soignant	7	1	8
	agent d'entretien de surface	1	1	2
	Médecin	8	4	12
	Autre	2	2	4
Total		20	11	31

Tests du khi-carré			
	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)
khi-carré de Pearson	3,735 ^a	4	,443
Rapport de vraisemblance	3,972	4	,410
Association linéaire par linéaire	,043	1	,836
N d'observations valides	31		

a. 8 cellules (80,0%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de ,71.

Contamination au MTX en fonction des accidents d'exposition au anti-cancéreux

Tableau croisé				
Effectif				
		Dose du MTX		Total
		negatif	positif	
Accident d'exposition au anti-cancéreux	Non	17	9	26
	Oui	3	2	5
Total		20	11	31

Annexes

Tests du khi-carré					
	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. exacte (bilatérale)	Sig. exacte (unilatérale)
khi-carré de Pearson	,053 ^a	1	,818		
Correction pour continuité ^b	,000	1	1,000		
Rapport de vraisemblance	,052	1	,819		
Test exact de Fisher				1,000	,595
Association linéaire par linéaire	,051	1	,821		
N d'observations valides	31				
a. 2 cellules (50,0%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de 1,77.					
b. Calculée uniquement pour une table 2x2					

Contamination au MTX en fonction du type d'exposition au MAC

Tableau croisé Type d'exposition au médicament anti-cancéreux * Dose du MTX				
Effectif				
		Dose du MTX		Total
		negatif	positif	
Type d'exposition au MAC	Tâche habituelle	16	7	23
	Non habituelle	4	4	8
Total		20	11	31

Annexes

Tests du khi-carré					
	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. exacte (bilatérale)	Sig. exacte (unilatérale)
khi-carré de Pearson	,992 ^a	1	,319		
Correction pour continuité ^b	,322	1	,571		
Rapport de vraisemblance	,967	1	,326		
Test exact de Fisher				,405	,281
Association linéaire par linéaire	,960	1	,327		
N d'observations valides	31				
a. 1 cellules (25,0%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de 2,84.					
b. Calculée uniquement pour une table 2x2					

Contamination au MTX en fonction des moyens de protection collective

Tableau croisé				
Effectif				
		Dose du MTX		Total
		negatif	positif	
Moyens de Protection collective	Non	14	3	17
	Oui	6	8	14
Total		20	11	31

Annexes

Tests du khi-carré					
	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. exacte (bilatérale)	Sig. exacte (unilatérale)
khi-carré de Pearson	5,231 ^a	1	,022		
Correction pour continuité ^b	3,648	1	,056		
Rapport de vraisemblance	5,359	1	,021		
Test exact de Fisher				,031	,028
Association linéaire par linéaire	5,063	1	,024		
N d'observations valides	31				
a. 1 cellules (25,0%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de 4,97.					
b. Calculée uniquement pour une table 2x2					

Contamination au MTX en fonction du type du masque

Tableau croisé				
Effectif				
		Dose du MTX		Total
		negatif	positif	
Type du masque	Chirurgicale	17	11	28
	FFP2	3	0	3
Total		20	11	31

Tests du khi-carré					
	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. exacte (bilatérale)	Sig. exacte (unilatérale)
khi-carré de Pearson	1,827 ^a	1	,177		
Correction pour continuité ^b	,514	1	,474		
Rapport de vraisemblance	2,804	1	,094		
Test exact de Fisher				,535	,254
Association linéaire par linéaire	1,768	1	,184		
N d'observations valides	31				
a. 2 cellules (50,0%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de 1,06.					
b. Calculée uniquement pour une table 2x2					

Annexes

Contamination au MTX en fonction du port de gants

Tableau croisé				
Effectif				
		Dose du MTX		Total
		negatif	positif	
gants	Non	2	0	2
	Une Paire	12	6	18
	Deux Paires	5	4	9
	parfois	1	1	2
Total		20	11	31

Tests du khi-carré			
	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)
khi-carré de Pearson	1,636 ^a	3	,651
Rapport de vraisemblance	2,272	3	,518
Association linéaire par linéaire	1,231	1	,267
N d'observations valides	31		
a. 5 cellules (62,5%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de ,71.			

Contamination au MTX en fonction des vêtements de travail

Tableau croisé				
Effectif				
		Dose du MTX		Total
		negatif	positif	
Vêtement de travail	Blouse	16	8	24
	SurBlouse	4	3	7
Total		20	11	31

Annexes

Tests du khi-carré					
	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. exacte (bilatérale)	Sig. exacte (unilatérale)
khi-carré de Pearson	,215 ^a	1	,643		
Correction pour continuité ^b	,000	1	,988		
Rapport de vraisemblance	,211	1	,646		
Test exact de Fisher				,676	,484
Association linéaire par linéaire	,208	1	,649		
N d'observations valides	31				
a. 2 cellules (50,0%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de 2,48.					
b. Calculée uniquement pour une table 2x2					

Contamination au MTX en fonction du port des lunettes

Tableau croisé Lunettes * Dose du MTX				
Effectif				
		Dose du MTX		Total
		negatif	positif	
Lunettes	Non	13	8	21
	Oui	1	2	3
	parfois	6	1	7
Total		20	11	31

Tests du khi-carré			
	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)
khi-carré de Pearson	2,711 ^a	2	,258
Rapport de vraisemblance	2,853	2	,240
Association linéaire par linéaire	,805	1	,369
N d'observations valides	31		
a. 4 cellules (66,7%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de 1,06.			

Annexes

Contamination au MTX en fonction des antécédent reprotoxique

Tableau croisé				
Effectif				
		Dose du MTX		Total
		negatif	positif	
Avortement	Non	19	11	30
	Oui	1	0	1
Total		20	11	31

Tests du khi-carré					
	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. exacte (bilatérale)	Sig. exacte (unilatérale)
khi-carré de Pearson	,568 ^a	1	,451		
Correction pour continuité ^b	,000	1	1,000		
Rapport de vraisemblance	,895	1	,344		
Test exact de Fisher				1,000	,645
Association linéaire par linéaire	,550	1	,458		
N d'observations valides	31				
a. 2 cellules (50,0%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de ,35.					
b. Calculée uniquement pour une table 2x2					

Annexes

Contamination au MTX en fonction de la présence d'une Source de pollution près du domicile

Tableau croisé				
Effectif				
		Dose du MTX		Total
		negatif	positif	
Source de pollution près du domicile	Non	18	11	29
	Oui	2	0	2
Total		20	11	31

Tests du khi-carré					
	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. exacte (bilatérale)	Sig. exacte (unilatérale)
khi-carré de Pearson	1,176 ^a	1	,278		
Correction pour continuité ^b	,103	1	,749		
Rapport de vraisemblance	1,828	1	,176		
Test exact de Fisher				,527	,409
Association linéaire par linéaire	1,138	1	,286		
N d'observations valides	31				
a. 2 cellules (50,0%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de ,71.					
b. Calculée uniquement pour une table 2x2					

Annexes

Annexe 3 : études sur la surveillance biologiques des anti cancéreux dans les urines

Auteurs	Nombres de travailleurs	Type du personnel soignant	Bio marqueurs évalués	Résultats
Notre étude	31	Médecins et infirmiers	MTX	11+/31 (35%)
Sessink 1992(95) (Pays-Bas)	25	Infirmiers et pharmaciens	CP, IFO	8+/25 (32%)
Ensslin 1994(145) (Allemagne)	21	Infirmiers et pharmaciens	CP, IFO	12+/21 (57%)
Sessink 1995(144) (Pays-Bas)	28	Infirmiers	CP	11+/28 (39%)
Ensslin 1997(146) (Allemagne)	13	Pharmaciens	CP, IFO, Platinum (Pt)	3+/13 (23%)
Nygren 1997(147) (Suède)	31	Infirmiers et pharmaciens	Pt	31+/31(100%)
Minoia 1998(148) (Italie)	24	Infirmiers et pharmaciens	CP, IFO	12+/24 (50%)
Burgaz 1999(149) (Turquie)	25	Infirmiers	CP	20+/25 (80%)
Turci 2002(143)(Italie)	16 (62 prélèvements)	Infirmiers et pharmaciens	CP, IFO, MTX, Pt	22+/62 (36%)
Pethran 2003(150) (Allemagne)	100	Infirmiers et pharmaciens	CP, IFO, DXR, Pt	40+/100 (40%)
Mason 2005(151) (royaumes unies)	50	Pharmaciens	CP, IFO, Pt, DXR, MTX	0/50 (0%)
Cavallo 2005(106) (Italie)	25	Infirmiers et pharmaciens	Fluoro Béta-Alanine (FBAL)	3+/30 (10%)
Ursini 2006(107) (Italie)	30	Infirmiers et pharmaciens	FBAL	3+/30 (10%)
Rekhadevi	60	Infirmiers	CP	42+/60 (70%)

Annexes

2007(152) (inde)				
Hedmer 2008(102) (suède)	22	Infirmiers et pharmaciens	CP, IFO	0+/22 (0%)
Connor 2010(153) (Etats-Unies)	110	Infirmiers et pharmaciens	CP, IFO, FBAL	3+/110 (2.5%)
Pieri 2010(155) (Italie)	56	Infirmiers et pharmaciens	DXR	10+/56 (18%)
Villarini 2011(156) (Italie)	40	Infirmiers et pharmaciens	CP	7+/40 (17.5%)
Maeda 2010(154) (Japan)	8	Infirmiers et pharmaciens	CP, IFO	0+/8 (0%)
Ndaw 2010(91) (France)	19	Infirmiers et pharmaciens	FBAL	14+/19 (74%)
Yoshida 2011(103) (Japan)	17	Infirmiers	CP, Pt	3+/17 (18%)

Références bibliographiques

Uncategorized References

1. Connor TH, MacKenzie BA, DeBord DG, Trout DB, O'Callaghan JP. NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings 2016. 2016.
2. Nishigaki R, Konno E, Sugiyasu M, Yonemura M, Otsuka T, Watanabe Y, et al. The usefulness of a closed-system device for the Mixing of injections to prevent occupational exposure to anticancer drugs. 2010;46:113-7.
3. Pain L. Activité cytotoxique in vitro et in vivo d'un extrait enrichi d'Helleborus caucasicus et mode d'action sur des cellules du cancer du poumon non-à-petites cellules. 2014.
4. Wild CP. Cancer control: a reminder of the need for a balanced approach between prevention and treatment. 2014.
5. Westbury G. The theory and practice of oncology—historical evolution and present principles. RW Raven. 300x 215 mm. Pp. 355. Illustrated. 1990. Lancashire: Parthenon Publishing.£ 55.00 hardhack. Oxford University Press; 1990.
6. Olson JS. The history of cancer: an annotated bibliography: ABC-CLIO; 1989.
7. Bay JO, Uhrhammer N, Pernin D, Presneau N, Tchirkov A, Vuillaume M, et al. High incidence of cancer in a family segregating a mutation of the ATM gene: possible role of ATM heterozygosity in cancer. 1999;14(6):485-92.
8. Miller JA, Miller ECJMr. Metabolic activation and reactivity of chemical carcinogens. 1975;33(1 Spec No):25-6.
9. Lindahl T, Nyberg BJB. Rate of depurination of native deoxyribonucleic acid. 1972;11(19):3610-8.
10. Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instabilities in human cancers. 1998;396(6712):643-9.
11. Frosina GJEJoB. Overexpression of enzymes that repair endogenous damage to DNA. 2000;267(8):2135-49.
12. Garner RCJMRF, Mutagenesis MMo. The role of DNA adducts in chemical carcinogenesis. 1998;402(1-2):67-75.
13. Wogan GN, Hecht SS, Felton JS, Conney AH, Loeb LA, editors. Environmental and chemical carcinogenesis. Seminars in cancer biology; 2004: Elsevier.
14. Zur Hausen HJS. Viruses in human cancers. 1991;254(5035):1167-73.
15. Stehelin D, Varmus HE, Bishop JM, Vogt PKJN. DNA related to the transforming gene (s) of avian sarcoma viruses is present in normal avian DNA. 1976;260(5547):170-3.
16. Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, Zur Hausen HJPotNAoS. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. 1983;80(12):3812-5.
17. Münger K, Baldwin A, Edwards KM, Hayakawa H, Nguyen CL, Owens M, et al. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. 2004;78(21):11451-60.
18. HOWLEY PMJTotAC, Association C. GORDON WILSON LECTURE. 2015;126.
19. Beasley RPJC. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. 1988;61(10):1942-56.
20. Klein G, Giovanella BC, Lindahl T, Fialkow PJ, Singh S, Stehlin JSJPotNAoS. Direct evidence for the presence of Epstein-Barr virus DNA and nuclear antigen in malignant epithelial cells from patients with poorly differentiated carcinoma of the nasopharynx. 1974;71(12):4737-41.
21. Mortelmans K, Zeiger EJMrf, mutagenesis mmo. The Ames Salmonella/microsome mutagenicity assay. 2000;455(1-2):29-60.
22. Bishop JJARB. Retroviruses and cellular oncogenes. 1983;52:301-54.
23. Lang-Lazdunski LJERR. Surgery for nonsmall cell lung cancer. 2013;22(129):382-404.
24. Marchal; DCBDM-ABDSRPFPGPF, Lotz PDAPJ-P. CANCÉROLOGIE: MED-LINE; 2017.

25. Boggs DH, Feigenberg S, Walter R, Wissing D, Patel B, Wu T, et al. Stereotactic radiotherapy using tomotherapy for early-stage non-small cell lung carcinoma: Analysis of intrafraction tumour motion. 2014;58(6):706-13.
26. Grutters JP, Kessels AG, Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D, Joore MA, Lambin PJR, et al. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. 2010;95(1):32-40.
27. Reboul FLJHOC. Radiotherapy and chemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: preclinical and early clinical data. 2004;18(1):41-53.
28. Lartigau E. Radiothérapie oncologique: concepts, techniques et applications cliniques: John Libbey Eurotext; 2009.
29. Farese SA, Ochsenbein AF, editors. Les anticorps monoclonaux dans le traitement du cancer. Forum Médical Suisse; 2008: EMH Media.
30. Encyclopédie Larousse médical de Collectif.
31. Lauzon C. Étude des mécanismes de toxicité induite par l'adriamycine et sensibilisation des cellules cancéreuses par le choc thermique: Université du Québec à Montréal; 2008.
32. Faguet GBJTWOCAAoF, A Blueprint for the Future. Publications: The facts and nothing but the facts? 2005:109-13.
33. HAMDAN ML. Resvératrol et dérivés ciblés : Extraction, Synthèse et Pharmacologie, thèse de doctorat, spécialité chimie bioorganique et thérapeutique université de tlemcen. 2011.
34. Kalant H, Roschlau, WHE. Principles of medical pharmacology. 6ème édition.: Edition Oxford university Press Inc; 2003.
35. Faure S. Anticancéreux cytotoxiques. Actualités Pharmaceutiques. 2010;49(497):51.
36. Mertelsmann R, Engelhardt M, Berger DP, Moreau P. Précis d'hématologie et d'oncologie: Springer; 2011.
37. Reddy LH, Couvreur P. Macromolecular anticancer therapeutics: Springer Science & Business Media; 2010.
38. Moghadam A, Tutunchi S, Namvaran-Abbas-Abad A, Yazdi M, Bonyadi F, Mohajeri DJJotAT-MS. BMC Complementary and Alternative Medicine: Pre-administration of turmeric prevents methotrexate-induced liver toxicity and oxidative stress. 2015;21(3):194-6.
39. Vardi N, Parlakpınar H, Cetin A, Erdogan A, Cetin Ozturk IJTp. Protective effect of β -carotene on methotrexate-induced oxidative liver damage. 2010;38(4):592-7.
40. Deavall DG, Martin EA, Horner JM, Roberts RJJot. Drug-induced oxidative stress and toxicity. 2012;2012.
41. Lebrun-Vignes B, Bachelez H, Chosidow OJLRdmi. Le méthotrexate en dermatologie: pharmacologie, indications, utilisation et précautions d'emploi. 1999;20:384s-92s.
42. Beylot-Barry M, Le Maître M. [Methotrexate]. Annales de dermatologie et de vénéréologie. 2011;138(12):833-5.
43. Laharie D, Terrebonne E, Vergniol J, Chanteloup E, Chabrun E, Couzigou P, et al. Foie et méthotrexate. 2008;32(2):134-42.
44. Bannwarth B, Labat L, Moride Y, Schaefferbeke TJD. Methotrexate in rheumatoid arthritis. 1994;47(1):25-50.
45. Stewart WD, Wallace SM, Runikis JOJAod. Absorption and local action of methotrexate in human and mouse skin. 1972;106(3):357-61.
46. Retenauer SJR. chauveau D, Récher C. High-dose methotrexate: toxicity, management and prevention. 2009;18:654-8.
47. Shapiro WR, Young DF, Mehta BMJNEJoM. Methotrexate: distribution in cerebrospinal fluid after intravenous, ventricular and lumbar injections. 1975;293(4):161-6.
48. Jolivet J, Faucher F, Pinard M-F, Dionne P, Bertrand R. Biochimie des antinéoplasiques: le modèle du méthotrexate. 1987.
49. Tian H, Cronstein BNJBHJD. Understanding the mechanisms of action of methotrexate. 2007;65(3):168-73.

50. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Seriola B, Straub RJAotrd. Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis. 2001;60(8):729-35.
51. Donehower RC, Hande KR, Drake JC, Chabner BAJCP, Therapeutics. Presence of 2, 4-diamino-N10-methylpteroic acid after high-dose methotrexate. 1979;26(1):63-72.
52. Howell SB, Herbst K, Boss GR, Frei EJC. Thymidine requirements for the rescue of patients treated with high-dose methotrexate. 1980;40(6):1824-9.
53. Wolfrom C, Hepp R, Hartmann R, Breithaupt H, Henze GJEjocp. Pharmacokinetic study of methotrexate, folinic acid and their serum metabolites in children treated with high-dose methotrexate and leucovorin rescue. 1990;39(4):377-83.
54. McGuire JJ, Russell CA, Balinska MJJoBC. Human cytosolic and mitochondrial folylpolyglutamate synthetase are electrophoretically distinct: expression in antifolate-sensitive and-resistant human cell lines. 2000;275(17):13012-6.
55. Carpentier N, Ratsimbazafy V, Bertin P, Vergne P, Bonnet C, Bannwarth B, et al. Interaction méthotrexate/anti-inflammatoires non stéroïdiens: importance de la dose. 2000;18(4):295-9.
56. Lagarce L, Zenut M, Lainé-Cessac PJJdGOeBdlr. Pharmacologie du méthotrexate. 2015;44(3):203-11.
57. Creaven P, Hansen H, Alford D, Allen LJBjoc. Methotrexate in liver and bile after intravenous dosage in man. 1973;28(6):589-91.
58. Leblanc T, Baruchel A, Auclerc M-F, Schaison GJEPMi. Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant. 1994;4-080.
59. Waltham MC, Holland JW, Robinson SC, Winzor DJ, Nixon PFJBp. Direct experimental evidence for competitive inhibition of dihydrofolate reductase by methotrexate. 1988;37(3):535-9.
60. Gervaise AJJdgoebdlr. Conduite à tenir en cas de prise en charge non chirurgicale d'une grossesse extra-utérine. 2003;32(7):3S64-3S74.
61. Lussiez C. Etude de la tolérance du méthotrexate chez le chien sain 2010.
62. Chan ES, Cronstein BNJAR, Therapy. Molecular action of methotrexate in inflammatory diseases. 2002;4(4):1-8.
63. Genestier L, Paillot R, Fournel S, Ferraro C, Miossec P, Revillard J-PJTJoci. Immunosuppressive properties of methotrexate: apoptosis and clonal deletion of activated peripheral T cells. 1998;102(2):322-8.
64. Janeway C, Murphy KP, Travers P, Walport M. Janeway's immuno biology 2008.
65. Gaies E, Jebabli N, Trabelsi S, Salouage I, Charfi R, Lakhil M, et al. Methotrexate side effects: review article. 2012;3(4):1-5.
66. Stamp L, Roberts R, Kennedy M, Barclay M, O'Donnell J, Chapman PJB, et al. The use of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis—are we entering a new era of therapeutic drug monitoring and pharmacogenomics? 2006;60(10):678-87.
67. Kishi T, Tanaka Y, Ueda KJCIIJotACS. Evidence for hypomethylation in two children with acute lymphoblastic leukemia and leukoencephalopathy. 2000;89(4):925-31.
68. Michele R. cancer care nova scotia: Systemic therapy manual for cancer treatment, Cancer drug monographs feb 2010 [
69. Dalla-Vale F, Cochat P, Bouffet E, Frappaz D, Bigot P, editors. Intoxication aiguë au méthotrexate: intérêt de l'hémodialyse couplée à l'hémo-perfusion sur charbon activé. Annales de pédiatrie (Paris); 1994.
70. Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ. Applied pharmacokinetics: principles of therapeutic drug monitoring: Applied Therapeutics, Incorporated; 1992.
71. V. Fattorusso OR. Vademecum clinique: Masson; 2006.
72. Widemann BC, Balis FM, Kempf-Bielack B, Bielack S, Pratt CB, Ferrari S, et al. High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma: Incidence, treatment, and outcome. 2004;100(10):2222-32.

Références bibliographiques

73. Vilay AM, Mueller BA, Haines H, Alten JA, Askenazi DJPTJoHP, Therapy D. Treatment of methotrexate intoxication with various modalities of continuous extracorporeal therapy and glucarpidase. 2010;30(1):111-.
74. Rayssac NFGD. As manifestações e complicações orais da terapia do cancro 2019.
75. Espié M. Le suivi du patient cancéreux: John Libbey Eurotext; 2001.
76. pharmacologie-médicale. 2004.
77. Attia M. dosage radio-immunologique, université de Mostaganem - mémoire online, Biologie et Médecine. 2008.
78. Belz S, Frickel C, Wolfrom C, Nau H, Henze GJJoCBBS, Applications. High-performance liquid chromatographic determination of methotrexate, 7-hydroxymethotrexate, 5-methyltetrahydrofolic acid and folinic acid in serum and cerebrospinal fluid. 1994;661(1):109-18.
79. Yu Z, Westerlund D, Boos K-SJJoCBBS, Applications. Determination of methotrexate and its metabolite 7-hydroxymethotrexate by direct injection of human plasma into a column-switching liquid chromatographic system using post-column photochemical reaction with fluorimetric detection. 1997;689(2):379-86.
80. Kuo C-Y, Wu H-L, Kou H-S, Chiou S-S, Wu D-C, Wu S-MJJoCA. Simultaneous determination of methotrexate and its eight metabolites in human whole blood by capillary zone electrophoresis. 2003;1014(1-2):93-101.
81. Flores JR, Peñalvo GC, Mansilla AE, Gómez MRJJoCB. Capillary electrophoretic determination of methotrexate, leucovorin and folic acid in human urine. 2005;819(1):141-7.
82. Loomis D, Guha N, Hall AL, Straif KJO, medicine e. Identifying occupational carcinogens: an update from the IARC Monographs. 2018;75(8):593-603.
83. Abeloff M, Armitage J, Niederhuber J, Kastan M, McKenna WJPCL. Review of clinical oncology. 2004.
84. Bonnabry P, Cingria L, Ackermann M, Sadeghipour F, Bigler L, Mach N. Use of a prospective risk analysis method to improve the safety of the cancer chemotherapy process. International journal for quality in health care : journal of the International Society for Quality in Health Care. 2006;18(1):9-16.
85. Gandhi TK, Bartel SB, Shulman LN, Verrier D, Burdick E, Cleary A, et al. Medication safety in the ambulatory chemotherapy setting. Cancer. 2005;104(11):2477-83.
86. Walsh KE, Dodd KS, Seetharaman K, Roblin DW, Herrinton LJ, Von Worley A, et al. Medication errors among adults and children with cancer in the outpatient setting. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(6):891-6.
87. de Sousa VML, Carvalho L. Heterogeneity in Lung Cancer. Pathobiology : journal of immunopathology, molecular and cellular biology. 2018;85(1-2):96-107.
88. Nasim F, Sabath BF, Eapen GA. Lung Cancer. The Medical clinics of North America. 2019;103(3):463-73.
89. Kattner P, Strobel H, Khoshnevis N, Grunert M, Bartholomae S, Pruss M, et al. Compare and contrast: pediatric cancer versus adult malignancies. Cancer metastasis reviews. 2019;38(4):673-82.
90. Connor TH, McDiarmid MA. Preventing occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings. CA: a cancer journal for clinicians. 2006;56(6):354-65.
91. Ndaw S, Denis F, Marsan P, d'Almeida A, Robert A. Biological monitoring of occupational exposure to 5-fluorouracil: urinary α -fluoro- β -alanine assay by high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry in health care personnel. Journal of chromatography B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences. 2010;878(27):2630-4.
92. Hon CY, Teschke K, Shen H, Demers PA, Venners S. Antineoplastic drug contamination in the urine of Canadian healthcare workers. International archives of occupational and environmental health. 2015;88(7):933-41.

93. Baniasadi S, Alehashem M, Yunesian M, Rastkari N. Biological Monitoring of Healthcare Workers Exposed to Antineoplastic Drugs: Urinary Assessment of Cyclophosphamide and Ifosfamide. *Iranian journal of pharmaceutical research : IJPR*. 2018;17(4):1458-64.
94. Connor TH, DeBord DG, Pretty JR, Oliver MS, Roth TS, Lees PS, et al. Evaluation of antineoplastic drug exposure of health care workers at three university-based US cancer centers. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2010;52(10):1019-27.
95. Sessink PJ, Anzion RB, Van den Broek PH, Bos RP. Detection of contamination with antineoplastic agents in a hospital pharmacy department. *Pharmaceutisch weekblad Scientific edition*. 1992;14(1):16-22.
96. Panahi D, Azari M, Akbari ME, Zendeheel R, Mirzaei HR, Hatami H, et al. Development of a new method for sampling and monitoring oncology staff exposed to cyclophosphamide drug. *Environmental monitoring and assessment*. 2016;188(4):238.
97. Kromhout H, Hoek F, Uitterhoeve R, Huijbers R, Overmars RF, Anzion R, et al. Postulating a dermal pathway for exposure to anti-neoplastic drugs among hospital workers. Applying a conceptual model to the results of three workplace surveys. *The Annals of occupational hygiene*. 2000;44(7):551-60.
98. Viegas S, Pádua M, Veiga AC, Carolino E, Gomes M. Antineoplastic drugs contamination of workplace surfaces in two Portuguese hospitals. *Environmental monitoring and assessment*. 2014;186(11):7807-18.
99. Castiglia L, Miraglia N, Pieri M, Simonelli A, Basilicata P, Genovese G, et al. Evaluation of occupational exposure to antineoplastic drugs in an Italian hospital oncological department. *Journal of occupational health*. 2008;50(1):48-56.
100. Rioufol C, Ranchon F, Schwiertz V, Vantard N, Joue E, Gourc C, et al. Administration of anticancer drugs: exposure in hospital nurses. *Clinical therapeutics*. 2014;36(3):401-7.
101. Kopp B, Schierl R, Nowak D. Evaluation of working practices and surface contamination with antineoplastic drugs in outpatient oncology health care settings. *International archives of occupational and environmental health*. 2013;86(1):47-55.
102. Hedmer M, Tinnerberg H, Axmon A, Jönsson BA. Environmental and biological monitoring of antineoplastic drugs in four workplaces in a Swedish hospital. *International archives of occupational and environmental health*. 2008;81(7):899-911.
103. Yoshida J, Koda S, Nishida S, Yoshida T, Miyajima K, Kumagai S. Association between occupational exposure levels of antineoplastic drugs and work environment in five hospitals in Japan. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*. 2011;17(1):29-38.
104. crouch.
105. Becking GC, Chen B-HJ. International Programme on Chemical Safety (IPCS) environmental health criteria on boron human health risk assessment. 1998;66(1):439-52.
106. Cavallo D, Ursini CL, Perniconi B, Francesco AD, Giglio M, Rubino FM, et al. Evaluation of genotoxic effects induced by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes and exfoliated buccal cells of oncology nurses and pharmacy employees. *Mutation research*. 2005;587(1-2):45-51.
107. Ursini CL, Cavallo D, Colombi A, Giglio M, Marinaccio A, Iavicoli S. Evaluation of early DNA damage in healthcare workers handling antineoplastic drugs. *International archives of occupational and environmental health*. 2006;80(2):134-40.
108. Cotteret C, Secretan PH, Gilles-Afchain L, Rousseau J, Vidal F, Salguero-Hernandez G, et al. External contamination of antineoplastic drug vials: an occupational risk to consider. *European journal of hospital pharmacy : science and practice*. 2020.
109. Mader RM, Rizovski B, Steger GG, Wachter A, Kotz R, Rainer H. Exposure of oncologic nurses to methotrexate in the treatment of osteosarcoma. *Archives of environmental health*. 1996;51(4):310-4.
110. Sottani C, Porro B, Comelli M, Imbriani M, Minoia C. An analysis to study trends in occupational exposure to antineoplastic drugs among health care workers. *Journal of*

- chromatography B, *Analytical technologies in the biomedical and life sciences*. 2010;878(27):2593-605.
111. Kibby T. A review of surface wipe sampling compared to biologic monitoring for occupational exposure to antineoplastic drugs. *Journal of occupational and environmental hygiene*. 2017;14(3):159-74.
112. Hedmer M, Wohlfart G. Hygienic guidance values for wipe sampling of antineoplastic drugs in Swedish hospitals. *Journal of environmental monitoring : JEM*. 2012;14(7):1968-75.
113. Kiffmeyer TK, Tuerk J, Hahn M, Stuetzer H, Hadtstein C, Heinemann A, et al. Application and assessment of a regular environmental monitoring of the antineoplastic drug contamination level in pharmacies - the MEWIP project. *The Annals of occupational hygiene*. 2013;57(4):444-55.
114. Wittgen BP, Kunst PW, Perkins WR, Lee JK, Postmus PE. Assessing a system to capture stray aerosol during inhalation of nebulized liposomal cisplatin. *Journal of aerosol medicine : the official journal of the International Society for Aerosols in Medicine*. 2006;19(3):385-91.
115. Larson RR, Khazaeli MB, Dillon HK. A new monitoring method using solid sorbent media for evaluation of airborne cyclophosphamide and other antineoplastic agents. *Applied occupational and environmental hygiene*. 2003;18(2):120-31.
116. Stuart OA, Stephens AD, Welch L, Sugarbaker PH. Safety monitoring of the coliseum technique for heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C. *Annals of surgical oncology*. 2002;9(2):186-91.
117. Kiffmeyer TK, Kube C, Opiolka S, Schmidt KG, Schöppe G, Sessink PJJ. Vapour pressures, evaporation behaviour and airborne concentrations of hazardous drugs: implications for occupational safety. 2002;268:331-7.
118. Brieger K, Schiavone S, Miller FJ, Jr., Krause KH. Reactive oxygen species: from health to disease. *Swiss medical weekly*. 2012;142:w13659.
119. Shigenaga MK, Gimeno CJ, Ames BN. Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as a biological marker of in vivo oxidative DNA damage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1989;86(24):9697-701.
120. Kasai H, Hayami H, Yamaizumi Z, Saitô H, Nishimura S. Detection and identification of mutagens and carcinogens as their adducts with guanosine derivatives. *Nucleic acids research*. 1984;12(4):2127-36.
121. Zanolini ME, Girardi P, Degan P, Rava M, Olivieri M, Di Gennaro G, et al. Measurement of a urinary marker (8-hydroxydeoxy-guanosine, 8-OHdG) of DNA oxidative stress in epidemiological surveys: a pilot study. *The International journal of biological markers*. 2015;30(3):e341-5.
122. Kuchařová M, Hronek M, Rybáková K, Zadák Z, Štětina R, Josková V, et al. Comet assay and its use for evaluating oxidative DNA damage in some pathological states. *Physiological research*. 2019;68(1):1-15.
123. Decordier I, Kirsch-Volders M. The in vitro micronucleus test: from past to future. *Mutation research*. 2006;607(1):2-4.
124. Dugheri S, Bonari A, Pompilio I, Boccalon P, Mucci N, Arcangeli G. A new approach to assessing occupational exposure to antineoplastic drugs in hospital environments. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*. 2018;69(3):226-37.
125. Roussel C, Witt KL, Shaw PB, Connor TH. Meta-analysis of chromosomal aberrations as a biomarker of exposure in healthcare workers occupationally exposed to antineoplastic drugs. *Mutation research Reviews in mutation research*. 2019;781:207-17.
126. Farmer PB, Emery JJ. Boce, effects. e. Biomarkers of carcinogen exposure and early effects. 2006.
127. McDiarmid MA, Oliver MS, Roth TS, Rogers B, Escalante C. Chromosome 5 and 7 abnormalities in oncology personnel handling anticancer drugs. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2010;52(10):1028-34.

128. Hagmar L, Brøgger A, Hansteen IL, Heim S, Högstedt B, Knudsen L, et al. Cancer risk in humans predicted by increased levels of chromosomal aberrations in lymphocytes: Nordic study group on the health risk of chromosome damage. *Cancer research*. 1994;54(11):2919-22.
129. El-Ebiary AA, Abuelfadl AA, Sarhan NI. Evaluation of genotoxicity induced by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes of oncology nurses and pharmacists. *Journal of applied toxicology : JAT*. 2013;33(3):196-201.
130. Moretti M, Villarini M, Dominici L, Fatigoni C, dell'Omo M, Elisei E, et al. [Evaluation of genotoxic effects in subjects occupationally exposed to antineoplastic drugs]. *Igiene e sanita pubblica*. 2013;69(1):55-77.
131. Musak L, Smerhovsky Z, Halasova E, Osina O, Letkova L, Vodickova L, et al. Chromosomal damage among medical staff occupationally exposed to volatile anesthetics, antineoplastic drugs, and formaldehyde. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 2013;39(6):618-30.
132. Rodríguez-Montero HM, Argote-Pelegrino E, Díaz-Curbelo A, Cuétara EBJJoP, Research P. Genotoxicity biomarkers for monitoring occupational exposure to antineoplastic drugs. 2016;4(3):122-33.
133. Gunnarsdottir HK, Aspelund T, Karlsson T, Rafnsson VV. Occupational Risk Factors for Breast Cancer among Nurses. *International journal of occupational and environmental health*. 1997;3(4):254-8.
134. Skov T, Lyng E, Maarup B, Olsen J, Rørth M, Winthereik H. Risks for physicians handling antineoplastic drugs. *Lancet (London, England)*. 1990;336(8728):1446.
135. Ratner PA, Spinelli JJ, Beking K, Lorenzi M, Chow Y, Teschke K, et al. Cancer incidence and adverse pregnancy outcome in registered nurses potentially exposed to antineoplastic drugs. *BMC nursing*. 2010;9:15.
136. Loprieno NJMr. International Agency for Research on Cancer (IARC) Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man: "Relevance of Data on Mutagenicity". 1975;31(3):210.
137. Schardein JL. Congenital abnormalities and hormones during pregnancy: a clinical review. *Teratology*. 1980;22(3):251-70.
138. Selig BP, Furr JR, Huey RW, Moran C, Alluri VN, Medders GR, et al. Cancer chemotherapeutic agents as human teratogens. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology*. 2012;94(8):626-50.
139. Chabner BA, Longo DL. *Cancer chemotherapy and biotherapy: principles and practice*: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
140. Le Garlantezec P, Rizzo-Padoin N, Lamand V, Aupée O, Broto H, Alméras D. Manipulation des médicaments anticancéreux à l'hôpital: le point sur l'exposition et sur les mesures de prévention. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*. 2011;72(1):24-35.
141. Stolar MH, Power LA. *The 1983-84 ASHP Practice Spotlight: safe handling of cytotoxic drugs*. Oxford University Press; 1983.
142. Safety O, Health Administration %J Washington D, OSHA Instruction PUB. Guidelines for cytotoxic (antineoplastic) drugs. 1986:8-1.
143. Turci R, Sottani C, Ronchi A, Minoia C. Biological monitoring of hospital personnel occupationally exposed to antineoplastic agents. *Toxicology letters*. 2002;134(1-3):57-64.
144. Sessink P, Kroese E, Van Kranen H, Bos RJlao, health e. Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide. 1995;67(5):317-23.
145. Ensslin AS, Stoll Y, Pethran A, Pfaller A, Römmelt H, Fruhmann GJO, et al. Biological monitoring of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of hospital personnel occupationally exposed to cytostatic drugs. 1994;51(4):229-33.
146. Ensslin AS, Huber R, Pethran A, Römmelt H, Schierl R, Kulka U, et al. Biological monitoring of hospital pharmacy personnel occupationally exposed to cytostatic drugs: urinary excretion and cytogenetics studies. 1997;70(3):205-8.

147. Nygren O, Lundgren CJ, Luo H. Determination of platinum in workroom air and in blood and urine from nursing staff attending patients receiving cisplatin chemotherapy. 1997;70(3):209-14.
148. Minoia C, Turci R, Sottani C, Schiavi A, Perbellini L, Angeleri S, et al. Application of high performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry in the environmental and biological monitoring of health care personnel occupationally exposed to cyclophosphamide and ifosfamide. 1998;12(20):1485-93.
149. Burgaz S, Karahalil B, Canli Z, Terzioglu F, Ancel G, Anzion RB, et al. Assessment of genotoxic damage in nurses occupationally exposed to antineoplastics by the analysis of chromosomal aberrations. 2002;21(3):129-35.
150. Pethran A, Schierl R, Hauff K, Grimm C-H, Boos K-S, Nowak DJ, Luo H, et al. Uptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel. Part I: monitoring of urinary concentrations. 2003;76(1):5-10.
151. Mason HJ, Blair S, Sams C, Jones K, Garfitt SJ, Cuschieri MJ, et al. Exposure to antineoplastic drugs in two UK hospital pharmacy units. The Annals of occupational hygiene. 2005;49(7):603-10.
152. Rekhadevi P, Sailaja N, Chandrasekhar M, Mahboob M, Rahman M, Grover PJM. Genotoxicity assessment in oncology nurses handling anti-neoplastic drugs. 2007;22(6):395-401.
153. Connor TH, DeBord DG, Pretty JR, Oliver MS, Roth TS, Lees PS, et al. Evaluation of antineoplastic drug exposure of health care workers at three university-based US cancer centers. 2010;52(10):1019-27.
154. Maeda S, Miyawaki K, Matsumoto S, Oishi M, Miwa Y, Kurokawa NJYZ. Evaluation of environmental contaminations and occupational exposures involved in preparation of chemotherapeutic drugs. 2010;130(6):903-10.
155. Pieri M, Castiglia L, Basilicata P, Sannolo N, Acampora A, Miraglia NJA. Biological monitoring of nurses exposed to doxorubicin and epirubicin by a validated liquid chromatography/fluorescence detection method. 2010;54(4):368-76.
156. Villarini M, Dominici L, Piccinini R, Fatigoni C, Ambrogi M, Curti G, et al. Assessment of primary, oxidative and excision repaired DNA damage in hospital personnel handling antineoplastic drugs. Mutagenesis. 2011;26(3):359-69.
157. Hedmer M, Georgiadi A, Bremberg ER, Jönsson BA, Eksborg S. Surface contamination of cyclophosphamide packaging and surface contamination with antineoplastic drugs in a hospital pharmacy in Sweden. The Annals of occupational hygiene. 2005;49(7):629-37.
158. Stoikes ME, Carlson JD, Farris FF, Walker PR. Permeability of latex and polyvinyl chloride gloves to fluorouracil and methotrexate. 1987;44(6):1341-6.
159. Boiano JM, Steege AL, Sweeney MH. Adherence to safe handling guidelines by health care workers who administer antineoplastic drugs. Journal of occupational and environmental hygiene. 2014;11(11):728-40.

الملخص

الهدف: تقييم مدى تعرض المتخصصين في الرعاية الصحية للأدوية المضادة للسرطان، ولا سيما الميثوتريكسات.

الطرق: تم إجراء مسح مقطعي تحليلي عن طريق عينات البول والاستبيانات في 31 عاملاً في مركز مكافحة السرطان و في المستشفى الجامعي د.ت.دمرجي بتلمسان لمدة ثلاثة أشهر.

نتائج:

يعد التعرض للدواء المضاد للسرطان مهمة معتادة لـ 23 شخصاً (74.2%) وغير معتادة لـ 8 أشخاص (25.8%) ، ويفسر هذا الاختلاف من قبل غالبية الأشخاص المشمولين في الدراسة هم من الممرضات.

أولئك الذين أبلغوا عن تعرضهم لعقار السرطان عادة ما يكونون ممرضات ومساعدات الممرضات و عاملو النظافة وأيضاً بعض الأطباء.

أثناء تحليل عينات البول، تم اكتشاف الميثوتريكسات لدى 11 عاملاً من أصل 31 عاملاً مدرجين في دراستنا، وهو ما يمثل معدل بنسبة 35%.

وجدنا ارتباطاً كبيراً ($p < 0.05$) بين مكان العمل و الكشف عن الميثوتريكسات ، كان 3 من 17 عاملاً ملوثين في المستشفى الجامعي بينما كان هنالك 8 حالات إيجابية من أصل 14 في مركز مكافحة السرطان.

الخلاصة: أكدت هذه الدراسة وجود مضاد للأورام ، وتحديدًا MTX غير المستقلب، في بول عدد كبير من العاملين الصحيين العاملين في قسم أمراض الدم في تلمسان.

Abstract

Objective: to evaluate the exposure of health professionals to anticancer drugs, in particular Methotrexate.

Methods: A cross-sectional analytical survey was conducted through urine sampling and questionnaires among 31 workers in the hematology department of the CHU Dr. TIDJANI DAMERDJI and the CLCC of Tlemcen during three months.

Results :

Exposure to anti-cancer drug is a usual task for 23 people (74.2%) and Not usual for 8 people (25.8%), this difference can be explained as the majority of people included in the study are nurses.

Those who declared that they are usually exposed to the anti-cancerous drug are nurses and nursing assistants, surface agents and also some doctors.

In the analysis of the urine samples, MTX was detected in 11 of the 31 workers included in our study, which represents a frequency of 35%.

A significant association ($p < 0.05$) was found between the place of work and MTX contamination, 3 workers out of 17 were contaminated at the Tlemcen University Hospital while 8 out of 14 were contaminated at the CLCC.

Conclusion: This study confirmed the presence of antineoplastic drugs, specifically unmetabolized MTX, in the urine of a large number of health care workers who's currently working in the hematology department of Tlemcen.

These results also reaffirm our idea that more health care workers are potentially exposed to antineoplastic drugs than originally thought .

Key words: Anticancer drugs, Methotrexate dosing, Hematology department, healthcare professionals.

Résumé

Objectif : évaluation de l'exposition des professionnels de la santé aux anticancéreux, en particulier au Méthotrexate.

Méthodes : une enquête transversale analytique a été menée par le biais de prélèvement urinaire et des questionnaires chez 31 travailleur du service d'hématologie du centre hospitalo-universitaire (CHU) Dr.TIDJANI DAMERDJI et du centre de lutte contre le cancer (CLCC) de Tlemcen durant trois mois.

Résultats :

L'exposition au médicament anti-cancéreux est une Tâche habituelle pour 23 personnes (74.2%) et Non habituelle pour 8 personnes (25.8%), cette différence s'explique à la majorité des gens inclus dans l'étude sont des infirmiers.

Ceux qui ont déclarée d'être exposé à l'anti-cancéreux habituellement sont les infirmiers et les aides-soignants, les agents de surfaces et aussi quelque médecin.

Lors de l'analyse des prélèvements urinaire, le MTX a été détecté chez 11 travailleurs parmi les 31 inclus dans notre étude ce qui représente une fréquence de 35%.

On a trouvé une association significative ($p < 0.05$) entre le lieu de travail et la contamination au MTX, 3 travailleurs sur 17 ont été contaminés au niveau du CHU Tlemcen alors que 8 sur 14 sont contaminés au niveau du CLCC.

Conclusion : Cette étude a confirmé la présence de médicament antinéoplasique, spécifiquement de la MTX non métabolisée, dans l'urine d'un large nombre d'agents de santé travaillant dans le service d'hématologie de Tlemcen.

Ces résultats réaffirment également notre idée que les travailleurs de la santé sont plus nombreux qu'on ne le pensait initialement à être potentiellement exposés aux médicaments antinéoplasiques .

Mots clés : Anticancéreux, Dosage du Méthotrexate, Service d'hématologie, les professionnels de santé.