

## 5-Fluorouracile

Famille \_\_\_\_\_ Cytostatiques

Fiche(s) toxicologique(s) \_\_\_\_\_ -

Fiche(s) Metropol \_\_\_\_\_ -

Numéro CAS principal \_\_\_\_\_ 51-21-8

## Dosages disponibles pour cette substance

- Fluoro Béta-Alanine (FBAL) urinaire

## Renseignements utiles sur la substance

### Toxicocinétique - Métabolisme

Le 5-fluorouracile ou 5-fluoropyrimidin-2,4-diol (5-FU) est un agent antimétabolite, précurseur de la thymine qui agit en inhibant l'uridine phosphorylase et en bloquant la méthylation de l'uracile en thymine.

En milieu professionnel, les principales voies d'absorption du 5-FU sont les voies cutanée (contact direct ou projection lors de la préparation, de la manipulation des excréta ou de l'élimination des déchets, surfaces contaminées), respiratoire (aérosols liquides ou solides notamment au cours des préparations ou formes pulvérulentes lors de la production industrielle) et digestive (défaut d'hygiène et contamination main-bouche, déglutition secondaire des poudres inhalées).

Les taux d'absorption en fonction des différentes voies d'exposition sont peu documentés dans le cadre d'une exposition professionnelle. Chez des patients traités, l'absorption du 5-FU sur peau saine varie de 5 à 15 % et l'absorption digestive de 0 à 80 %.

Après administration orale unique, le pic plasmatique du 5-FU est atteint entre 30 minutes et 2 heures ; sa demi-vie plasmatique est rapide (6 à 13 mn). Dans le sang, le 5-FU est faiblement lié aux protéines (de l'ordre de 10 %).

La majeure partie du 5-FU est transformée très rapidement au niveau hépatique en dihydrofluorouracile (FUH2) métabolite mineur, puis en acide fluoro-uréido-propionique (FUPA) puis en  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanine (FBAL), métabolite majeur inactif mais également en  $\text{CO}_2$ , urée et fluor. Après administration intraveineuse (IV), le FBAL apparaît en 30 minutes à 1 heure dans le plasma et sa demi-vie plasmatique est de 33 heures.

La cinétique et les voies d'élimination du 5-FU varient en fonction de la voie d'administration (IV, bolus, orale). Il existe une grande variabilité inter- et intra-individuelles de la pharmacocinétique du 5-FU.

Quelle que soit la voie d'administration, entre 60 et 95 % d'une dose de 5-FU sont éliminés dans les urines en 24h principalement sous forme de FBAL. Après administration par perfusion intraveineuse, le 5-FU est éliminé par voie urinaire pour près de 95 % dans les 24h, dont 80 % sous forme de FBAL, 10 % de 5-FU, 8 % de FUPA, 2 % d'ions fluorures et moins de 1 % de FUH2 ; les 5 % restant étant éliminés dans les 3 jours suivants. En milieu professionnel, l'élimination urinaire du FBAL est le plus souvent maximale en fin de poste mais du FBAL peut être éliminé jusque 14h après le début de l'exposition en cas d'exposition cutanée surajoutée.

### Substances à doser – moment du prélèvement

Le dosage du FBAL urinaire, réalisé sur un échantillon prélevé en fin de poste de travail (ou au mieux sur les urines de 24h), après plusieurs postes en raison du retard de l'élimination en cas de pénétration par voie cutanée, a été proposé pour la surveillance des travailleurs exposés au 5-FU (mais la corrélation avec l'intensité de l'exposition est peu documentée). Ce paramètre est spécifique et reflèterait essentiellement l'exposition du jour même et de la veille.

Dans des études anciennes, dans l'industrie pharmaceutique (fabrication et conditionnement), lors d'exposition au 5-FU à des concentrations moyennes inférieures à  $0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (prélèvements d'ambiance), les concentrations urinaires de FBAL en fin de poste sont inférieures à la limite de détection de  $60 \mu\text{g}/\text{L}$  (1 résultat positif à  $64 \mu\text{g}/\text{L}$  chez un salarié à la pesée exposé à  $75 \mu\text{g}/\text{m}^3$  de 5-FU) (prélèvement individuel) ; à la production, à des concentrations moyennes de 5-FU allant de  $0,8$  à  $4,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (prélèvements individuels), les concentrations moyennes de FBAL urinaires en fin de poste varient de  $11$  à  $136 \mu\text{g}/24\text{h}$  (en fonction des postes et des équipements de protection individuelle) ; l'excrétion urinaire est maximale juste après la fin de l'exposition.

En milieu hospitalier, dans une étude française de 2010 chez des salariés exposés au 5-FU, les taux de FBAL urinaires en fin de poste varient de  $1,2$  à  $6,1 \mu\text{g}/\text{L}$  chez les pharmaciens, de LOQ à  $14,3 \mu\text{g}/\text{L}$  chez les infirmières, et de LOQ à  $2 \mu\text{g}/\text{L}$  chez les aides-soignantes, avec 4 % des échantillons urinaires positifs (4/97) (avec une limite de quantification de  $1 \mu\text{g}/\text{L}$ ). En 2016, avec une LOQ de  $0,5 \mu\text{g}/\text{L}$ , 62 % des échantillons urinaires sont retrouvés positifs (30/48) avec des taux allant de la LOQ à  $10,6 \mu\text{g}/\text{L}$ , les taux les plus élevés étant retrouvés chez les aides-soignantes (48 échantillons, 23 sujets).

Une étude récente menée dans 7 établissements hospitaliers (dont 6 français) chez des infirmières, aides-soignantes, pharmaciens et ASH, 9,6 % (7/73) des échantillons urinaires de fin de poste sont retrouvés positifs (LOQ à  $20 \text{ ng}/\text{L}$ ) avec des taux de FBAL allant de  $25$  à  $301 \text{ ng}/\text{L}$  (dans les hôpitaux français 4,9 % soit 3/61 des échantillons sont positifs avec des taux allant de  $25$  à  $35 \text{ ng}/\text{L}$ ).

## Interférences – interprétation

La méthode de dosage utilisée par le laboratoire devra être suffisamment sensible ; la chromatographie liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem est une méthode de choix (LOQ la plus basse de la littérature de l'ordre de 20 pg/mL soit 20 ng/L).

Dans l'interprétation des résultats il faudra tenir compte d'une exposition par voie cutanée surajoutée.

## Bibliographie

- Dhersin A, Atgé B, Martinez B, Titier K et al. - Biomonitoring of occupational exposure to 5-FU by assaying  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanine in urine with a highly sensitive UHPLC-MS/MS method. *Analyst*. 2018 ; 143 (17) : 4110-4117.
- Diasio RB, Harris BE - Clinical pharmacology of 5-fluorouracil. *Clin Pharmacokinet*. 1989 ; 16 (4) : 215-37.
- Kibby T - A review of surface wipe sampling compared to biologic monitoring for occupational exposure to antineoplastic drugs. *J Occup Environ Hyg*. 2017 ; 14 (3) : 159-74.
- Malet-Martino MC, Martino R, Armand JP - Fluorine-19 nuclear magnetic resonance spectroscopy: a privileged tool for the study of the metabolism and pharmacokinetics of fluoropyrimidines. *Bull Cancer*. 1990 ; 77 (12) : 1223-44.
- Ndaw S, Denis F, Langard E, Marsan P et al. - Médicaments cytotoxiques et exposition professionnelle. Bilan de l'étude réalisée auprès de 13 établissements hospitaliers et 300 personnels soignants en France. *Arch Mal Prof Environ*. 2012 ; 73 (3) : 459.
- Ndaw S, Denis F, Marsan P, d'Almeida A et al. - Biological monitoring of occupational exposure to 5-fluorouracil: urinary  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanine assay by high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry in health care personnel. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2010 ; 878 (27) : 2630-34.
- Ndaw S, Robert A, Ricolfi C, Denis F et al. - Soignants et médicaments cytotoxiques. Place de la biométrie dans la maîtrise des risques dans le temps. *Bull Epidémiol Hebd*. 2018 ; 12-13 : 252-57.
- Poupeau C, Roland C, Bussières JF - Surveillance urinaire des professionnels de la santé exposés aux antinéoplasiques dans le cadre de leur travail : revue de la littérature de 2010 à 2015. *J Can Pharm Hosp*. 2016 ; 69 (5) : 376-87.
- Sessink PJ, Timmersmans JL, Anzion RB, Bos RP - Assessment of occupational exposure of pharmaceutical plant workers to 5-fluorouracil. Determination of alpha-fluoro-beta-alanine in urine. *J Occup Med*. 1994 ; 36 (1) : 79-83.
- Yoshida J, Koda S, Nishida S, Nakano H et al. - Association between occupational exposure and control measures for antineoplastic drugs in a pharmacy of a hospital. *Ann Occup Hyg*. 2013 ; 57 (2) : 251-60.

## Pour en savoir plus

## Renseignements utiles pour le dosage de *Fluoro Béta-Alanine (FBAL)* urinaire

|  |  |
|--|--|
| Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte | <i>valeur non déterminée</i>   |
| VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)                                      | <i>valeur non déterminée</i>   |
| VBI européennes du SCOEL (BLV)   | <i>valeur non déterminée</i>   |
| VBI américaines de l'ACGIH (BEI)   | <i>valeur non déterminée</i>   |
| VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)   | <i>valeur non déterminée</i>   |
| VBI finlandaises du FIOH (BAL)   | <i>valeur non déterminée</i>   |
| Moment dans la semaine   | fin de semaine   |
| Moment dans la journée   | fin de poste   |
| Facteur de conversion  | 1 $\mu\text{mol/L}$ = 130 $\mu\text{g/L}$  |
| Intervalle de coût   | Methode Chromatographie liquide à haute performance couplée à deux spectrométries de masse en tandem (CL-SM/SM) : 50.0 €<br>Methode Chromatographie liquide couplée à deux spectrométries de masse en tandem (CL-MS/MS) (voir HPLC-SM/SM) : 55.0 €<br>Methode Chromatographie liquide à haute pression couplée à deux spectrométries de masse en tandem : 37.8 € |

## Historique

Fiche créée en 2015 - Mises à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance" et "Bibliographie" en 2018, "Renseignements utiles pour le dosage" en 2015