

Epirubicine

Famille _____ Antinéoplasiques

Fiche(s) toxicologique(s) _____ -

Numéro CAS principal _____ 56420-45-2

COMPOSÉ(S)	NUMÉRO CAS SECONDAIRE	SYNONYMES(S)
Epirubicine	56420-45-2	4'-épidoxorubicine
Chlorhydrate d'épirubicine	56390-09-1	

Dosages disponibles pour cette substance

- Epirubicine urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique – Métabolisme [1]

L'épirubicine appartient au groupe des antibiotiques anthracyclines. C'est un isomère de la doxorubicine (4'-épidoxorubicine). L'épirubicine se lie à l'ADN et inhibe l'action des polymérase des acides nucléiques.

En milieu professionnel, l'épirubicine peut être absorbée par voies cutanée (contact direct ou projection lors de la préparation/administration, de la manipulation des excréta ou de l'élimination des déchets, contact avec des surfaces contaminées), respiratoire (aérosols liquides ou solides notamment au cours des préparations ou formes pulvérisées lors de la production industrielle) et/ou digestive (défaut d'hygiène et contamination main-bouche, déglutition secondaire des poudres inhalées). Les taux d'absorption en fonction des différentes voies d'exposition dans le cadre professionnel ne sont pas connus.

Après administration intraveineuse, l'épirubicine est rapidement et largement distribuée dans les tissus (volume de distribution de 32 L/kg [2]). Aux doses thérapeutiques, la fixation de l'épirubicine aux protéines plasmatiques, essentiellement l'albumine, est d'environ 77% et ne dépend pas de la concentration du produit. L'épirubicine semble se concentrer dans les globules rouges ; les concentrations dans le sang total sont environ le double des concentrations plasmatiques.

L'épirubicine est métabolisée par le foie ainsi que par d'autres organes et cellules, dont les globules rouges. Quatre voies principales de métabolisation ont été identifiées :

- réduction du groupe cétone en C-13, avec formation d'un 13(S)-hydroxy-dérivé, l'épirubicinol (métabolite actif dont l'activité cytotoxique in vitro représente 1/10^{ème} de celle de l'épirubicine) ;
- conjugaison du produit inchangé et de l'épirubicinol à l'acide glucuronique ;
- perte de la partie aminoglucosée par hydrolyse avec formation de doxorubicine et de doxorubicinol aglycones ;
- perte de la partie aminoglucosée par oxydoréduction avec formation du 7-désoxy-doxorubicine aglycone et du 7-désoxy-doxorubicinol aglycone (métabolites inactifs).

Après administration intraveineuse, la décroissance de la concentration plasmatique d'épirubicine est triphasique, avec des demi-vies de 5 minutes, 1 heure et 20-40 heures. L'épirubicine et ses métabolites sont éliminés par excrétion biliaire et dans une moindre mesure par excrétion urinaire. Dans les 2 et 7 jours après l'administration intraveineuse, respectivement 10,5 et 12 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines, principalement sous formes inchangée libre (6%) et conjuguée (2-3%) et d'épirubicinol libre (0,6-0,9%) et conjugué (0,4-0,8%) [2,3].

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage de l'épirubicine libre urinaire, réalisé sur un échantillon prélevé avant la prise de poste, après plusieurs postes de travail avec exposition potentielle à l'épirubicine, est préconisé pour la surveillance biologique des professionnels exposés. En cas d'exposition sporadique, le prélèvement doit être réalisé avant la prise de poste le jour suivant. Cet indicateur est spécifique.

L'épirubicine, parfois de façon concomitante à la doxorubicine, a été quantifiée dans les urines de sujets professionnellement exposés, dans différentes études en Europe :

- Concentrations de 10 à 182 ng/L chez 10 sujets (dont 5 avec des concentrations détectables de doxorubicine également) sur 100 sujets professionnellement exposés aux médicaments cytostatiques dans 14 hôpitaux en Allemagne entre 1995 et 1998 (87 techniciens de pharmacie et 13 infirmières en service d'oncologie) soit 2,6 % de l'ensemble des échantillons (45/1752). L'analyse concernait chacun des échantillons prélevés sur 24 heures, en commençant en début de poste le jeudi après 3 jours de travail, lors du 1^{er} cycle (incluant 1 semaine de travail) ; puis analyse des échantillons séparés en cas de résultats positifs suspects sur échantillons des 24 heures poolés lors des 2^e et 3^e cycles. Les limites de détection et de

quantification étaient de 6,1 et 11 ng/L respectivement pour l'épirubicine [4].

- Concentrations beaucoup plus élevées de 42 000 à 84 100 ng/L en fin de poste chez 4 parmi 56 infirmiers en service d'oncologie dans deux hôpitaux en Italie du sud (dont 2 également positives à la doxorubicine). La limite de quantification (LOQ) était également élevée (2 000 ng/L pour l'épirubicine) [5].

- Concentrations de 800 et 1200 ng/L chez 2 sujets parmi 10 opérateurs de l'industrie pharmaceutique impliquées dans la préparation de solutions d'anthracyclines en Italie. La LOQ était de 200 ng/L pour l'épirubicine [6].

- Concentration de 17,7 ng/L dans 1 échantillon sur 77 (prélèvements chez 29 infirmiers, 18 assistants infirmiers, 10 agents de nettoyage, 13 techniciens de pharmacie, 2 pharmaciens et 5 vétérinaires de 8 hôpitaux en France et 1 hôpital dans un pays d'Afrique, collectés entre 7 et 10 heures après la fin de poste, et quand cela était possible après plusieurs jours de travail avec exposition aux anthracyclines). La méthode permettait le dosage simultané de médicaments antinéoplasiques de la famille des anthracyclines (daunorubicine, épirubicine, doxocycline) avec une LOQ de 10 ng/L pour les trois molécules [7].

Interférences - Interprétation

Il n'y a pas de valeur biologique d'interprétation disponible pour cet indicateur biologique d'exposition. La surveillance biologique vise à vérifier l'absence de passage systémique chez des personnes professionnellement exposés et à s'assurer de l'efficacité des mesures de prévention en place. En l'absence de doute sur une possible contamination externe de l'échantillon, une concentration urinaire quantifiable de l'indicateur témoigne d'un passage systémique et doit inciter à renforcer les mesures de prévention et à revoir les procédures de travail. Par conséquent, il est conseillé de faire appel à un laboratoire utilisant une méthode d'analyse avec une limite de quantification (LOQ) suffisamment basse pour quantifier une exposition professionnelle (de l'ordre du ng/L) et non thérapeutique. La méthode d'analyse de choix est la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (UHPLC-SM/SM, LC-SM/SM).

Il est indispensable de prendre des précautions lors du prélèvement urinaire afin d'éviter toute source de contamination : prélèvement en dehors des locaux de travail, si possible après une douche ou à défaut après lavage des mains.

Il est conseillé de contacter le laboratoire pour s'assurer des conditions de prélèvement, de conservation et de transport adéquats (prélèvement dans un pot ou flacon plastique sans conservateur, conservation dans un réfrigérateur dédié ou glacière réfrigérée, transport à -20°C ou à -4°C si délai d'acheminement de moins de 72 heures).

Bibliographie spécifique

1. Epirubicine. In: Base de données publique des médicaments. ANSM, 2021 (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>).
2. Camaggi CM, Comparsi R, Strocchi E, Testoni F et al. Epirubicin and doxorubicin comparative metabolism and pharmacokinetics. A cross-over study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1988 ; 21(3) : 221-8.
3. Mross K, Maessen P, van der Vijgh WJ, Gall H et al. Pharmacokinetics and metabolism of epidoxorubicin and doxorubicin in humans. *J Clin Oncol.* 1988 ; 6(3) : 517-26.
4. Pethran A, Schierl R, Hauff K, Grimm CH et al. - Uptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel. Part I: monitoring of urinary concentrations. *Int Arch Occup Environ Health.* 2003 ; 76 (1) : 5-10.
5. Pieri M, Castiglia L, Basilicata P, Sannolo N et al. - Biological monitoring of nurses exposed to doxorubicin and epirubicin by a validated liquid chromatography/fluorescence detection method. *Ann Occup Hyg.* 2010 ; 54 (4) : 368-76.
6. Sottani C, Rinaldi P, Leoni E, Poggi G et al. Simultaneous determination of cyclophosphamide, ifosfamide, doxorubicin, epirubicin and daunorubicin in human urine using high-performance liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry: bioanalytical method validation. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2008 ; 22(17) : 2645-59.
7. Villa A, Tremolet K, Martinez B, Da Silva Cacao O et al. A highly sensitive UHPLC-MS/MS method for urine biological monitoring of occupational exposure to anthracycline antineoplastic drugs and routine application. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2020 ; 1156 : 122305.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de *Epirubicine urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	<i>valeur non déterminée</i>
Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte observationnelles (OBS) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (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>
Moment dans la semaine _____	fin de semaine
Moment dans la journée _____	avant le début de poste
Facteur de conversion _____	1 $\mu\text{mol/L}$ = 544 $\mu\text{g/L}$
Intervalle de coût _____	Méthode Chromatographie liquide ultra haute performance - spectrométrie de masse en tandem : 37.8 €

Historique

Création de la fiche	2024
----------------------	------