

Toxicologie
clinique



Bulletin d'information toxicologique

Volume 29, numéro 1, janvier 2013

Le Bulletin d'information toxicologique est une publication conjointe de l'équipe de toxicologie clinique de l'Institut national de santé publique du Québec et du Centre antipoison du Québec.

Centre de santé et de services sociaux
de la Vieille-Capitale

Centre affilié universitaire

Centre antipoison du Québec

Institut national
de santé publique

Québec



Centre de toxicologie

Rédacteur en chef

Pierre-André Dubé, M. Sc., pharmacien
Institut national de santé publique du Québec

Rédacteur en chef adjoint

René Blais, M.D., directeur médical
Centre antipoison du Québec

Secrétaire à la rédaction

Nicole Dubé, agente administrative
Institut national de santé publique du Québec

Le Bulletin d'information toxicologique est disponible intégralement en format électronique sur le portail de l'équipe de toxicologie clinique à l'adresse suivante : <http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

Les articles publiés dans ce bulletin d'information n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs et non celle de l'Institut national de santé publique du Québec ou du Centre antipoison du Québec.

ISSN : 1927-0801 (En ligne)

©Gouvernement du Québec (2013)

Suivez-nous sur les réseaux sociaux :



DOSAGE URINAIRE DE MÉDICAMENTS DANGEREUX : ÉTAT DES LIEUX, ENJEUX ET PERSPECTIVES

Myriam Berruyer, candidate au D. Pharm.

Assistante de recherche, Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine

Cynthia Tanguay, B. Sc., M. Sc.

Coordonnatrice, Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine

Delphine Merger, candidate au D. Pharm.

Assistante de recherche, Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine

Jean-François Bussières, B. Pharm, M. Sc., M.B.A., F.C.S.H.P.

Chef, Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine et professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Résumé

Après quelques années de surveillance environnementale au Québec et de nombreuses publications sur le sujet, l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP) pense qu'il est opportun d'offrir à moyen terme un programme de surveillance biologique comprenant la recherche de présence de médicaments dangereux dans l'urine des travailleurs québécois de la santé, exposés ou non à ces médicaments dangereux. Dans la perspective de la mise en place de ce programme, une revue documentaire s'est imposée. L'objectif de cet article est de présenter une revue de la littérature sur la surveillance urinaire de médicaments dangereux, ainsi que les enjeux et perspectives d'un programme de surveillance biologique québécois. Sur les 109 articles recens es, 60 ont été retenus pour analyse. De ceux-ci, 17 articles ont été exclus. En somme, 43 articles ont été inclus dans la revue de la littérature. Les auteurs rapportent la présence de cyclophosphamide, d'ifosfamide, d'anthracyclines, de méthotrexate, de 5-fluorouracil, de paclitaxel, de gemcitabine ou de platines dans l'urine des travailleurs exposés. Entre autres, la proportion de travailleurs ayant des échantillons urinaires positifs au cyclophosphamide tend à diminuer au fil du temps ou suivant des interventions visant la réduction de la contamination. Néanmoins, des précautions demeurent de mise pour les travailleurs. En collaboration avec l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique et l'Institut national de santé publique du Québec, cette revue de la littérature ouvre la voie à un projet pilote de surveillance biologique de traces de médicaments dangereux dans les échantillons urinaires de travailleurs du réseau de la santé au Québec.

Introduction

Le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) définit un médicament dangereux comme ayant une ou plusieurs des caractéristiques suivantes : cancérogène, mutagène, t erato-
g ene, toxique pour un organe ou pour la reproduction.⁽¹⁾ Plusieurs travailleurs de la santé

sont exposés quotidiennement aux médicaments dangereux. D'autres organismes ont publié des guides de prévention afin de réduire les risques inhérents à cette exposition, notamment l'American Society of Health-System Pharmacists et l'Association pour la santé et la sécurité au travail, secteur affaires sociales (ASSTSAS).^(2,3)

Différentes méthodes de surveillance de l'exposition professionnelle aux médicaments dangereux sont proposées dans ces guides. Selon le Comité d'experts sur le dépistage et la surveillance médicale en santé au travail, la surveillance médicale en milieu de travail est une « activité de dépistage appliquée de manière récurrente chez une même personne, qui doit mener à des interventions de suivi préventif ».⁽⁴⁾ Ainsi, dans le cas des médicaments dangereux, la surveillance médicale consisterait à surveiller l'état de santé des travailleurs afin de dépister des anomalies liées ou non à l'exposition professionnelle aux médicaments dangereux. La surveillance biologique consisterait à mesurer la présence de médicaments dangereux dans les liquides biologiques (urine ou sérum) d'un travailleur exposé ou non à des médicaments dangereux. La surveillance biologique peut également inclure la surveillance des effets biologiques de l'exposition ou des facteurs de susceptibilité.⁽⁴⁾ La surveillance environnementale consiste à mesurer la contamination de surface liée à la présence de médicaments dangereux dans l'environnement.

En 2008, le guide de prévention de l'ASSTSAS ne recommandait pas de surveillance médicale, puisque ce type de surveillance est non spécifique et moins utile à la détection de problèmes de contamination ou de non-respect des politiques et procédures (critère 15.3.3.1).⁽³⁾ De plus, la surveillance biologique n'a pas été recommandée compte tenu de l'absence de méthodes analytiques accessibles et d'études pilotes menées au Québec (critère 15.3.3.2). Il faut noter que certains dosages de médicaments dangereux offerts par les laboratoires de biochimie sont utilisés en clinique pour ajuster la pharmacothérapie de certains patients, par exemple pour le méthotrexate et le busulfan.

Ainsi, le guide de prévention de l'ASSTSAS mentionnait que la surveillance biologique et médicale « pourrait probablement fournir un portrait plus fidèle de l'exposition professionnelle réelle que la surveillance environnementale et confirmer l'efficacité des correctifs apportés dans le milieu de travail. Les résultats tiendraient compte de l'efficacité réelle des moyens de protection pour chaque travailleur et chaque technique de travail. Cependant, il n'existe pas encore de protocole de surveillance biologique qui ait été validé et ce type de surveillance peut présenter pour les travailleurs des inconvénients qui n'ont pas encore été bien documentés. On connaît mal, notamment, le lien entre le niveau et la durée de l'exposition des travailleurs et la probabilité de développer une atteinte à la santé. De plus, on ne connaît toujours pas suffisamment le métabolisme à faible dose de ces médicaments dans l'organisme. L'interprétation des résultats chez un groupe de travailleurs et travailleuses permettrait peut-être de contourner les risques d'effets indésirables susceptibles de résulter de l'analyse individuelle et serait vraisemblablement plus fiable. Malgré cela, dans le contexte actuel, nous recommandons de ne pas instaurer ce type de surveillance ».⁽³⁾

Actuellement, seule une surveillance environnementale est recommandée dans le guide de prévention de l'ASSTSAS et ce, au moins une fois par année pour tous les établissements même si aucun changement de pratique n'est effectué. Une surveillance environnementale

supplémentaire devrait être effectuée lors de tout changement important de pratique, par exemple suivant un déménagement, un réaménagement ou un changement de façon de travailler. Depuis 2008, deux études multicentriques de la contamination de surface en établissement de santé au Québec ont été menées, en 2008-2010 dans 25 hôpitaux⁽⁵⁾ et en 2012 dans 33 hôpitaux.⁽⁶⁾ Ces deux études ont révélé une proportion de 52 % (135/259) et 42 % (73/172) de prélèvements de surface positifs au cyclophosphamide. Ces deux études montrent une réduction progressive du 75^e percentile de la contamination de surface dans les hôpitaux du Québec, passant de 44 pg/cm² en 2008-2010 à 9,4 pg/cm² en 2012. Des études menées en pharmacies d'officine au Québec en 2009-2010 avec 8 officines⁽⁷⁾ et en 2012 avec 20 officines⁽⁸⁾ ont quant à elles révélé une proportion de 27 % (11/44) et 22 % (13/60) des prélèvements de surface positifs au méthotrexate.

Après quelques années de surveillance environnementale au Québec et de nombreuses publications sur le sujet⁽⁹⁻¹¹⁾, l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP) pense qu'il est opportun d'offrir à moyen terme un programme de surveillance biologique comprenant la recherche de présence de médicaments dangereux dans l'urine des travailleurs québécois de la santé, exposés ou non à ces médicaments dangereux. Dans la perspective de la mise en place de ce programme, une revue documentaire s'est imposée.

L'objectif de cet article est de présenter une revue de la littérature sur la surveillance urinaire de médicaments dangereux, ainsi que les enjeux et perspectives d'un programme québécois de surveillance biologique des expositions professionnelles.

Méthode

À partir de Pubmed, et de Google Scholar, un assistant de recherche de l'URPP a recensé les articles publiés du 1^{er} janvier 1984 au 31 octobre 2012, écrits en anglais ou en français et comportant les mots-clés MeSH *occupational exposure* et *antineoplastic agents*, ainsi que les mêmes termes en texte libre en y ajoutant *biological monitoring* et *urine*. La recherche en ligne a été bonifiée par une recherche manuelle lorsque la mention d'un article pertinent était constatée à la lecture des articles retenus. Les études quantitatives ont été retenues. Ont été exclues les études portant sur la mesure de la mutagénicité, les dommages de type oxydatif et le dosage des thioéthers. Les revues de littérature n'apportant pas de nouveaux résultats et les études visant à valider une méthode analytique de dosage urinaire sans application sur des travailleurs exposés ont aussi été exclues. La revue de la littérature a été réalisée par un seul assistant de recherche. Les autres membres de l'équipe de recherche ont toutefois réalisé une vérification sommaire et aléatoire des articles disponibles et recensés afin de s'assurer qu'aucun article important n'avait été omis.

Un tableau synthèse des études revues, en ordre chronologique de publication, est disponible en annexe de l'article. Afin d'assurer leur traitement uniforme, les données extraites des articles ont été recensées dans un tableau type comportant les éléments suivants : a) auteurs, pays, année; b) population; c) médicaments dangereux mesurés, méthodes analytiques, limites de détection (LOD), limites de quantification (LOQ); d) modalités de collecte urinaire, période de collecte, type d'échantillon et mode de recueil; e) résultats de concentration des échantillons

urinaires; et f) résultats de la proportion de prélèvements et de travailleurs avec échantillons urinaires positifs. Un deuxième assistant de recherche a validé systématiquement les données extraites pour la constitution du tableau synthèse.

Résultats

Revue de la littérature

Sur les 109 articles recensés, 60 ont été retenus pour analyse. De ceux-ci, 17 articles ont été exclus. En somme, 43 articles ont été inclus dans la revue de la littérature.

De ces études, nous avons recensé quatre études présentant des comparaisons par année⁽¹²⁻¹⁵⁾, deux études présentant des comparaisons avant/après utilisation d'un système en circuit fermé^(16,17) et une étude présentant une comparaison avant/après l'implantation d'une pharmacie centrale.⁽¹⁸⁾ Ces études ont été réalisées entre 1984 et 2012 dans 12 pays différents par 32 premiers auteurs différents et ont porté sur au moins 1412 expositions à la manipulation de médicaments dangereux. Il est question ici d'exposition plutôt que de travailleurs, sachant que certains travailleurs ont donné plusieurs échantillons ou participé à plus d'une étude, notamment à celles de Pethran et collab. et de Schreiber et collab.^(12,13) Les pays les plus représentés étaient l'Italie (11 études)^(15,19-28), les Pays-Bas (7 études)^(14,29-34) et l'Allemagne (5 études).^(12,13,35-37) Les principaux auteurs incluaient Sessink et collab. (5 études de 1992 à 1997)⁽³⁰⁻³⁴⁾, Sottani et collab. (4 études de 1998 à 2012)^(15,20,24,28) et Ensslin et collab. (3 études de 1994 à 1997).⁽³⁵⁻³⁷⁾

Neuf médicaments dangereux distincts et un métabolite ont fait l'objet de dosages urinaires, en sus de la famille des sels de platine. Le cyclophosphamide était la molécule la plus étudiée (32 études)^(12-17,19-21,23,24,27-31,33-35,37-49), suivie de l'ifosfamide (15 études)^(12,13,15,16,19,21,24,28,31,36,37,41,43,44,47) et des sels de platine (12 études).^(12,13,21,36,37,41,43,49-53) Cinq études ont combiné une ou plusieurs anthracyclines (5 études pour doxorubicine^(12,13,15,24,26), 5 études pour épirubicine^(12,13,15,24,26), 3 études pour daunorubicine^(12,13,24), et 2 études pour idarubicine^(12,13)) et 5 études ont dosé le méthotrexate.^(18,21,23,41,43) Le paclitaxel⁽⁴⁶⁾ et la gemcitabine⁽²⁸⁾ ont fait l'objet d'une étude chacun. Enfin, le α -fluoro- β -alanine (FBAL), le métabolite du 5-fluorouracil, était le seul métabolite ayant fait l'objet de dosage dans les urines des travailleurs exposés (4 études).^(22,25,32,54)

Interprétations des résultats

À la lecture de ces études, il est important de souligner les variables confondantes qui doivent être prises en considération pour l'interprétation des résultats, notamment :

- ♦ la grande variété de techniques analytiques avec différentes LOD et LOQ influençant le nombre d'échantillons positifs rapportés;
- ♦ la grande variété de techniques analytiques ciblant soit la substance active, soit les métabolites retrouvés dans les échantillons d'urines, selon les propriétés pharmacocinétiques des différents médicaments dangereux;
- ♦ l'amélioration des techniques analytiques et la diminution des LOD et LOQ au fil des années;

- ◆ la variation du métabolisme des médicaments selon l'état clinique des individus exposés, par exemple dans le cas d'insuffisance rénale ou hépatique ou de présence d'interactions médicamenteuses;
- ◆ la variation dans le temps de la pharmacodynamie d'un médicament absorbé par un être humain selon le moment de la collecte d'urine, par exemple collecte d'urines de 24 heures ou collecte d'échantillons avant/après le quart de travail;
- ◆ la variation de l'exposition réelle des travailleurs selon leur titre d'emploi, leurs tâches et les mesures de protection en vigueur.

Afin d'apprécier les données de notre tableau synthèse de revue de la littérature, nous proposons quelques paragraphes synthétiques par médicament dangereux. Lorsque ces données sont disponibles, nous présentons :

- ◆ l'excrétion urinaire (il faut interpréter avec grande prudence les éléments cinétiques présentés compte tenu qu'il s'agit de données partielles, provenant de plusieurs sources. La somme des voies décrites n'égale pas forcément 100 % compte tenu des autres voies d'excrétion non quantifiées dans la littérature);
- ◆ la proportion du médicament qui est excrétée sous forme inchangée (ces pourcentages réfèrent le plus souvent à la dose totale, mais peuvent aussi référer à la proportion déjà calculée pour la voie d'administration. Certaines sources précisent la proportion de la dose totale active (incluant ou non des métabolites) ou inactive. Il faut se rappeler que la surveillance urinaire vise à quantifier des traces de médicaments dangereux sous forme le plus souvent active; les paramètres cinétiques doivent être utilisés pour interpréter ce qu'on retrouve par rapport à tout ce qui a pu être ingéré/administré au patient);
- ◆ la proportion globale du nombre de travailleurs exposés ayant au moins un échantillon urinaire positif;
- ◆ l'intervalle de proportion du nombre de travailleurs exposés ayant au moins un échantillon urinaire positif, selon les études (à noter qu'il faut interpréter la proportion avec prudence, puisque la taille de l'échantillon est réduite dans certaines études, par exemple 67 % des travailleurs peut reposer sur le fait que 2 travailleurs exposés sur 3 avaient au moins un échantillon urinaire positif);
- ◆ l'intervalle de concentration de médicaments dangereux retrouvée dans les échantillons urinaires, selon les études;
- ◆ les observations provenant d'études permettant une comparaison, dans le temps, avec utilisation d'un circuit fermé ou autrement.

Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide est excrété dans l'urine à raison d'environ 5-25 % de la dose administrée.⁽⁵⁵⁾ La proportion de la dose administrée excrétée sous forme inchangée est d'environ 5-25 %.⁽⁵⁵⁾ En prenant tous les travailleurs exposés en compte, 29 % (247/864) des travailleurs avaient des échantillons urinaires positifs au cyclophosphamide (proportion obtenue à partir de 27/32 études présentant des résultats de cyclophosphamide). Selon les études, de 0 à 100 % des

travailleurs exposés avaient des échantillons urinaires positifs. Les concentrations rapportées variaient de sous la LOD à 900 000 ng/L.⁽⁴⁵⁾

Schreiber et collab. ont démontré une diminution du nombre de travailleurs exposés ayant des échantillons urinaires positifs au cyclophosphamide au fil des cycles d'évaluation sur une période d'environ trois ans, passant de 30 % (26/87) des travailleurs au cycle 1, à 18 % (15/81) au cycle 2 et à 9 % (6/69) au cycle 3.⁽¹³⁾ Toutefois, dans l'étude de Pethran et collab., sur la même cohorte, cette diminution était moins marquée en termes de nombre d'échantillons positifs, passant de 10 % (72/720) au cycle 1, à 7 % (27/409) au cycle 2 et à 2 % (7/286) au cycle 3.⁽¹²⁾

Fransman et collab. ont mis en évidence une diminution du nombre de travailleurs exposés ayant des échantillons urinaires positifs au cyclophosphamide, passant de 9 % (61/717) en 1997 à 2 % (7/294) en 2000.⁽¹⁴⁾ À noter que sept hôpitaux ont participé à l'étude en 1997 comparativement à 3 en 2000. Seul un hôpital a participé aux deux études.

Wick et collab. ont observé une diminution du nombre de travailleurs ayant des échantillons urinaires positifs au cyclophosphamide, passant de 71 % (5/7) à 0 % (0/7) après l'introduction d'un système en circuit fermé.⁽¹⁶⁾ Notons que cette étude a été réalisée avec le soutien financier de Carmel Pharma, fabricant du circuit fermé étudié. En contrepartie, Yoshida et collab. ont quant à eux observé un nombre constant de travailleurs ayant des échantillons urinaires positifs au cyclophosphamide, 83 % (5/6) des travailleurs avant et après l'introduction d'un système en circuit fermé.⁽¹⁷⁾ Néanmoins, ils ont observé une diminution de la concentration médiane de cyclophosphamide retrouvée, passant de 12 ng/24 heures à 2 ng/24 heures.

Ifosfamide

L'ifosfamide est excrété dans l'urine à raison de 12-86 % de la dose administrée.⁽⁵⁵⁾ Cette proportion varie selon la dose. La proportion de la dose administrée (5 g/m²) excrétée sous forme inchangée était de 61 % dans une étude.⁽⁵⁵⁾ En prenant tous les travailleurs exposés en compte, 7 % (32/476) des travailleurs avaient des échantillons urinaires positifs à l'ifosfamide (proportion obtenue à partir de 11/15 études présentant des résultats d'ifosfamide). Selon les études, de 0 à 60 % des travailleurs exposés avaient des échantillons urinaires positifs. Les concentrations rapportées variaient de sous la LOD à 2000 ng/L.⁽¹³⁾

Dans les études publiées après 2005, tous les échantillons urinaires avaient une concentration d'ifosfamide sous la LOD.

Schreiber et collab. ont démontré une diminution du nombre de travailleurs ayant des échantillons urinaires positifs à l'ifosfamide au fil des cycles (sur une période d'environ trois ans), passant de 10 % (9/87) des travailleurs au cycle 1, à 6 % (5/81) au cycle 2 et à 0 % (0/69) au cycle 3.⁽¹³⁾ Toutefois, dans l'étude de Pethran et collab., sur la même cohorte, cette diminution était moins marquée en termes de nombre d'échantillons positifs, passant de 3 % (20/720) au cycle 1, à 3 % (14/409) au cycle 2 et à 1 % (3/286) au cycle 3.⁽¹²⁾

Sottani et collab. ont également rapporté une diminution du nombre de travailleurs ayant des échantillons urinaires positifs à l'ifosfamide au fil des années, où, selon l'hôpital, de 30 (7/22) à 60 % (15/25) des travailleurs avaient des échantillons urinaires positifs à l'ifosfamide en 1998-1999 et aucun en 2004-2005 et 2006-2007.⁽¹⁵⁾

Wick et collab. ont rapporté une diminution du nombre de travailleurs ayant des échantillons urinaires positifs à l'ifosfamide, passant de 29 % (2/7) des travailleurs à 0 % (0/7) des travailleurs après introduction d'un système en circuit fermé.⁽¹⁶⁾ Cette étude a été réalisée avec le soutien financier de Carmel Pharma, fabricant du circuit fermé étudié.

Anthracyclines

Quatre anthracyclines ont été dosées dans les urines de travailleurs (n = 5 études), soit la doxorubicine (n = 5), l'épirubicine (n = 5), la daunorubicine (n = 3) et l'idarubicine (n = 2).

L'épirubicine est excrétée dans l'urine à raison de 20-27 % de la dose administrée.⁽⁵⁵⁾ La proportion de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée à raison d'environ 6 %.⁽⁵⁵⁾ En prenant tous les travailleurs exposés en compte, 6 % (24/413) des travailleurs avaient des échantillons urinaires positifs à l'épirubicine (proportion obtenue à partir de 4/5 études présentant des résultats d'épirubicine). Selon les études, de 0 à 10 % des travailleurs exposés avaient des échantillons urinaires positifs. Les concentrations rapportées variaient de sous la LOD à 84 100 ng/L.⁽²⁶⁾

La doxorubicine est excrétée dans l'urine à raison de 5-12 % de la dose administrée.⁽⁵⁵⁾ La proportion de la dose administrée excrétée sous forme inchangée n'est pas clairement établie.⁽⁵⁵⁾ En prenant tous les travailleurs exposés en compte, 3 % (10/313) des travailleurs avaient des échantillons urinaires positifs à la doxorubicine (proportion obtenue à partir de 3/5 études présentant des résultats de doxorubicine). Selon les études de 0 à 4 % des travailleurs exposés avaient des échantillons urinaires positifs. Les concentrations rapportées variaient de sous la LOD à 33 900 ng/L.⁽²⁶⁾

La daunorubicine est excrétée dans l'urine à raison de 13-25 % de la dose administrée.⁽⁵⁵⁾ La proportion de la dose administrée excrétée sous forme inchangée n'est pas clairement établie.⁽⁵⁵⁾ En prenant tous les travailleurs exposés en compte, 0 % (0/357) des travailleurs avaient des échantillons urinaires positifs à la daunorubicine (proportion obtenue à partir de 3/3 études présentant des résultats de daunorubicine). La concentration de tous les échantillons était sous la LOD de 35 ng/L.

L'idarubicine est excrétée dans l'urine à raison de 16% de la dose administrée.⁽⁵⁶⁾ La proportion de la dose administrée excrétée sous forme inchangée n'est pas clairement établie.⁽⁵⁶⁾ Aucune information sur la pharmacocinétique de l'idarubicine n'est disponible dans DRUGDEX.⁽⁵⁵⁾ En prenant tous les travailleurs exposés en compte, 0 % (0/337) des travailleurs positifs exposés avaient des échantillons urinaires positifs à l'idarubicine (proportion obtenue à partir de 2/2 études présentant des résultats d'idarubicine). La concentration de tous les échantillons était sous la LOD de 11,5 ng/L.

Tandis que Schreiber et collab., ont démontré une diminution du nombre de travailleurs ayant des échantillons urinaires positifs au cyclophosphamide et à l'ifosfamide au fil des cycles (sur une période d'environ trois ans), cette tendance n'était pas observée avec la doxorubicine et l'épirubicine.⁽¹³⁾ Moins de 6 % des travailleurs avaient des échantillons urinaires positifs à ces deux médicaments au cours de trois cycles, ce qui pourrait expliquer l'absence d'amélioration. Aucun échantillon urinaire n'était positif à la daunorubicine et à l'idarubicine. Sottani et collab. n'ont retrouvé aucun échantillon urinaire positif à la doxorubicine et à l'épirubicine en 2002-2003, en 2004-2005 et en 2006-2007.⁽¹⁵⁾

Méthotrexate

Le méthotrexate est excrété dans l'urine à raison d'environ 48-100 % de la dose administrée.⁽⁵⁵⁾ La proportion de la dose administrée excrétée sous forme inchangée peut atteindre 90 % selon la voie d'administration.⁽⁵⁵⁾ En prenant tous les travailleurs exposés en compte, 9 % (6/65) des travailleurs exposés avaient des échantillons urinaires positifs au méthotrexate (proportion obtenue à partir de 2/5 études présentant des résultats de méthotrexate. Les concentrations rapportées variaient de sous la LOD à 2 348 000 ng/L.⁽¹⁸⁾

Mader et collab. ont démontré une diminution du nombre de travailleurs ayant des échantillons urinaires positifs au méthotrexate après l'implantation d'une pharmacie centrale pour la préparation de cytotoxiques, passant de 60 % (6/10) à 8 % (1/13).⁽¹⁸⁾

Dans les deux études publiées après 2005, les échantillons urinaires avaient une concentration de méthotrexate allant de sous la LOD à 580 ng/L.⁽²³⁾

5-Fluorouracil

Le 5-fluorouracil est excrété dans l'urine à raison d'environ 7-20 % de la dose administrée.⁽⁵⁵⁾ La proportion de la dose administrée excrétée sous forme inchangée n'est pas clairement établie.⁽⁵⁶⁾ Le FBAL est le principal métabolite urinaire et correspond à 80-90 % de la dose administrée.⁽²⁵⁾ Dans les quatre études recensées, le FBAL était le métabolite quantifié. En prenant tous les travailleurs exposés en compte, 34 % (18/53) des travailleurs exposés avaient des échantillons urinaires positifs au FBAL (proportion obtenue à partir de 3/4 études présentant des résultats de FBAL). Selon les études, de 10 à 74 % des travailleurs exposés avaient des échantillons urinaires positifs. Les concentrations rapportées variaient de sous la LOD à 1 150 000 ng/L.⁽²⁵⁾

Paclitaxel et gemcitabine

Le paclitaxel est excrété dans l'urine à raison d'environ 1-13 % de la dose administrée.⁽⁵⁵⁾ La proportion de la dose administrée excrétée sous forme inchangée n'est pas clairement définie.⁽⁵⁶⁾ Dans la seule étude sur la surveillance biologique au paclitaxel, 1 % (1/68) des travailleurs exposés avaient des échantillons urinaires positifs au paclitaxel.⁽⁴⁶⁾ La concentration détectée était de 10 ng/L.

La gemcitabine est excrétée dans l'urine à raison d'environ 92-98 % de la dose administrée. La proportion de la dose administrée excrétée sous forme inchangée est inférieure à 10 % dans une étude.⁽⁵⁵⁾ Dans la seule étude répertoriée sur la surveillance biologique de la gemcitabine, 0 % (0/36) des travailleurs exposés avaient des échantillons urinaires positifs à la gemcitabine.⁽²⁸⁾ La concentration de tous les échantillons était sous la LOD.

Platines

La carboplatine est excrétée dans l'urine à raison d'environ 60-80 % de la dose administrée.⁽⁵⁵⁾ La proportion de la dose administrée excrétée sous forme inchangée peut atteindre 70 %.⁽⁵⁶⁾ La cisplatine est excrétée sous forme inchangée dans l'urine à raison de 13-45 % de la dose administrée.⁽⁵⁵⁾ La proportion de la dose administrée excrétée sous forme inchangée peut atteindre 90 %.⁽⁵⁶⁾ L'oxaliplatine est excrétée dans l'urine à raison d'environ 54 %.⁽⁵⁵⁾ La proportion de la dose administrée excrétée sous forme inchangée n'est pas établie.⁽⁵⁵⁾ En prenant tous les travailleurs exposés en compte, 19 % (65/339) des travailleurs exposés avaient des échantillons urinaires positifs aux platines (proportion obtenue à partir de 6/12 études présentant des résultats de platines). Selon les études, de 0 à 100 % des travailleurs exposés avaient des échantillons urinaires positifs. Un intervalle de concentrations retrouvé dans les échantillons urinaires ne peut pas être calculé en raison de la grande variation dans la présentation des résultats, où les unités sont parfois présentées en moles par volume, en grammes par volume, en grammes par gramme de créatinine, etc.

La majorité (10/12) des études portant sur le dosage urinaire des platines comparent des travailleurs exposés à des travailleurs non exposés. Cette comparaison a pour objectif d'éliminer les autres sources de contamination aux platines et d'évaluer uniquement l'effet de l'exposition professionnelle à ces médicaments dangereux. Par exemple, Ensslin et collab. et Nygren et collab. n'ont trouvé aucune différence significative entre les taux de platines présents dans les échantillons urinaires des travailleurs exposés et non exposés.^(37,51)

Pethran et collab. ont trouvé que, pour les mêmes travailleurs, les concentrations urinaires de platines en ng/L ne semblaient pas plus élevées à la fin d'une semaine de travail comparativement à celles obtenues après 2 jours de repos (échantillons d'urine du lundi matin), ou même après 3 semaines de vacances.⁽¹²⁾ Par contre, avec une unité de mesure différente, les concentrations urinaires de platines en ng/g de créatinine étaient significativement plus élevées après le quart de travail.

À noter, Konate et collab. ont retrouvé une proportion similaire de travailleurs ayant des échantillons urinaires positifs d'oxaliplatine avant (45 % [5/11]) et après (43 % [3/7]) une manipulation de platines dans le cadre d'une chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale.⁽⁵³⁾ Tous les échantillons positifs avaient une concentration inférieure à la LOQ.

Corrélation avec la quantité de médicaments dangereux manipulée

Onze études ont évalué la corrélation entre la quantité de médicaments dangereux manipulée et la quantité excrétée.^(14,29,31,33,34,36,38-40,42,45) De ces 11 études, deux seulement ont observé une relation entre ces deux quantités.

En 1986, Evelo et collab. ont rapporté une relation évidente entre la fréquence de manipulation du cyclophosphamide et l'excrétion urinaire.⁽²⁹⁾ Parmi les cinq travailleurs ayant des échantillons urinaires positifs au cyclophosphamide, quatre avaient manipulé du cyclophosphamide au moins 10 fois (jusqu'à 30 fois) au cours de la semaine. En 2007, Rekhadevi et collab. ont rapporté une corrélation statistiquement significative entre la concentration urinaire de cyclophosphamide et le nombre d'années d'exposition des infirmières.⁽⁴⁵⁾

À l'inverse, neuf études ont conclu à l'absence de corrélation. Par exemple, Burgaz et collab. n'ont pas observé de relation entre la concentration urinaire de cyclophosphamide et l'activité de l'infirmière (préparation/administration), la fréquence des manipulations et le nombre d'années travaillées au contact des médicaments dangereux.^(39,40) Plus récemment, en 2010, Connor et collab. ont démontré qu'il n'y avait pas de relation statistiquement significative entre la contamination de surface et les concentrations urinaires de cyclophosphamide.⁽⁴⁶⁾

Travailleurs à risque

Y a-t-il des catégories de travailleurs plus à risque d'obtenir des échantillons urinaires positifs aux médicaments dangereux? Le personnel travaillant à la pharmacie, tel que les pharmaciens et les assistants techniques en pharmacie, manipule de plus grandes quantités de médicaments dangereux. Toutefois, ceux-ci travaillent avec des équipements de protection personnels et sous hotte, ce qui limite les risques de contamination. Le personnel soignant, tel que les infirmiers et infirmières, a moins de manipulation de médicament dangereux à effectuer, mais travaille dans un environnement où de nombreuses surfaces sont contaminées, notamment par les *excreta* des patients qui sont traités avec des médicaments dangereux.

Si l'on se concentre sur les études publiées après 2000, deux études ont trouvé une proportion plus élevée d'infirmières ayant des échantillons urinaires positifs aux médicaments dangereux. En 2005, Cavallo et collab. ont trouvé que tous les travailleurs ayant des échantillons urinaires de FBAL positifs étaient des infirmières (3/25 infirmières), tandis qu'aucun assistant technique en pharmacie (0/5) n'avait d'échantillons positifs.⁽²²⁾ Villarini et collab. ont également trouvé que seules des infirmières avaient des échantillons urinaires de cyclophosphamide positifs (7/40 travailleurs), et aucun assistant technique en pharmacie.⁽²⁷⁾

Fransman et collab. ont retrouvé un nombre d'échantillons urinaires positifs au cyclophosphamide plus élevé chez les infirmières travaillant en oncologie par rapport aux infirmières travaillant en secteur d'hospitalisation de jour, soit 12 % (29/234) comparé à 7 % (32/483) en 1997 et 3 % (5/175) comparé à 2 % (2/119) en 2000.⁽¹⁴⁾ Aucune différence significative n'a été trouvée entre le nombre d'échantillons urinaires positifs au cyclophosphamide des travailleurs manipulant

du cyclophosphamide et ceux qui n'en manipulaient pas. Sessink et collab. ont également rapporté des échantillons urinaires positifs au cyclophosphamide chez des travailleurs non-exposés.⁽³³⁾

D'un autre côté, deux études ont trouvé une proportion plus élevée d'assistants techniques en pharmacie ayant des échantillons urinaires positifs aux médicaments dangereux. Sottani et collab. ont trouvé 10 % (1/10) d'assistants techniques en pharmacie ayant un échantillon urinaire positif au cyclophosphamide, comparativement à 0 % (0/4) des pharmaciens et 0 % (0/6) des infirmières.⁽²⁴⁾ Ndaw et collab. ont trouvé 69 % (9/13) d'infirmières et infirmières auxiliaires ayant des échantillons urinaires positifs au FBAL par rapport à 83 % (5/6) d'assistants techniques en pharmacie.⁽⁵⁴⁾

D'autre part, Wick et collab. ont trouvé que moins d'assistants techniques en pharmacie avaient des échantillons urinaires positifs au cyclophosphamide (33 % [1/3]) que les pharmaciens (100 % [2/2]) ou les infirmières (100 % [2/2]).⁽¹⁶⁾ Connor et collab. ont quant à eux trouvé que 22 % (2/9) des pharmaciens avaient des échantillons urinaires positifs au cyclophosphamide, comparativement à aucun (0/8) assistant technique en pharmacie et aucune (0/47) infirmière.⁽⁴⁶⁾

Dans leur étude menée en Inde, Rekhadevi et collab.⁽⁴⁵⁾ ont retrouvé des taux élevés de cyclophosphamide dans les urines des travailleurs exposés (de 80 à 900 µg/L), ce qui s'est avéré être en lien avec une absence d'utilisation de moyens de protection. Ainsi, tous les travailleurs potentiellement exposés aux médicaments dangereux devraient utiliser des équipements de protection adéquats, peu importe leurs tâches.

En somme

Cette revue documentaire a mis en évidence la présence de médicaments dangereux dans les urines du personnel travaillant à la pharmacie et aux unités de soins ou dans les services de consultations externes. Cette contamination varie grandement et inclut plusieurs médicaments dangereux. Il n'est actuellement pas possible d'établir une corrélation entre la contamination urinaire et les quantités de médicaments dangereux manipulées. On reconnaît qu'il existe de nombreuses sources de contamination, notamment les flacons de médicaments dangereux, les fuites lors des manipulations liées à la préparation ou l'administration de médicaments dangereux, le transport des médicaments dangereux, la gestion des *excreta* des patients et autres déchets. Si l'utilisation d'un système en circuit fermé peut théoriquement réduire le risque de contamination biologique, d'autres études nous apparaissent nécessaires pour confirmer une réduction durable de ce risque dans des conditions réelles et non expérimentales d'utilisation de ces dispositifs.

Enjeux et perspectives de la surveillance biologique

Enjeux

La surveillance biologique fournit un indice d'exposition aux médicaments dangereux. En complément à la surveillance environnementale, elle permet d'évaluer l'efficacité des moyens

de protection mis en place pour minimiser les risques liés à la manipulation des médicaments dangereux directement chez les travailleurs. Une détection positive doit constituer un signal d'alarme incitant à évaluer et renforcer les dispositifs de protection ainsi que l'information et la formation qui accompagne leur utilisation. Il faut toutefois rappeler qu'il n'existe aucun seuil jugé acceptable pour la surveillance environnementale ou biologique. Si en surveillance environnementale le concept ALARA (as low as reasonably achievable) prévaut, il est donc souhaitable de viser une absence de médicaments dangereux, c'est-à-dire inférieure à la LOD, dans l'urine des travailleurs.

Tant en santé et sécurité au travail qu'en gestion des travailleurs du réseau de la santé, les gestionnaires doivent se poser les questions suivantes :

- ◆ Suis-je au fait de la littérature entourant la présence de médicaments dangereux dans les urines des travailleurs de la santé?
- ◆ Mon personnel est-il au courant de ces évidences et suis-je disposé à en parler?
- ◆ Suis-je outillé pour répondre aux questions de mon personnel?
- ◆ Ai-je mis en place un comité sur les médicaments dangereux au sein de mon établissement, tel que prescrit par le guide de prévention de l'ASSTSAS?⁽³⁾
- ◆ Le comité sur les médicaments dangereux de mon établissement s'est-il assuré de l'optimisation des mesures de protection du personnel et du respect des politiques et procédures tout au long du circuit du médicament?
- ◆ Les écarts notés par le comité sur les médicaments dangereux de mon établissement ont-ils été corrigés au fil du temps?
- ◆ Suis-je intéressé à mesurer la contamination urinaire potentielle à des médicaments auprès de mon personnel?

Bien que plusieurs de ces questions ne comportent probablement pas de réponses immédiates de la part des décideurs, cette revue documentaire vise à générer une réflexion au cours de 2013.

La présente revue a mis en évidence plusieurs questions lesquelles, à notre avis, vont nécessiter davantage d'études. À titre d'exemple :

- ◆ La corrélation entre la contamination de surface et la contamination urinaire est inconnue. S'il est probable qu'elle soit présente, malgré un faible niveau de contamination de surface, il demeure possible qu'un travailleur ne respectant pas les mesures de protection puisse se contaminer de façon importante.
- ◆ Le protocole optimal de surveillance urinaire est encore inconnu, notamment au niveau du moment de collecte d'échantillon, du volume, des médicaments et métabolites à cibler.
- ◆ La conduite à tenir en présence de travailleurs ayant des échantillons urinaires positifs aux médicaments dangereux reste à déterminer, notamment puisque les résultats sont obtenus plusieurs semaines après la collecte et ne reflètent pas nécessairement l'exposition actuelle du travailleur.

- ◆ Les sources de faux positifs sont incertaines dans le cas des platines, par exemple des obturations dentaires.
- ◆ Les modalités juridiques entourant la gestion de résultats positifs observés chez les travailleurs restent à déterminer.

Si l'ensemble des données présentées dans cet article devait contribuer à la prise de conscience du personnel à propos des risques pour leur santé, nous pensons qu'elles peuvent également contribuer à un meilleur respect des règles de sécurité recommandées lors de la manipulation de médicaments dangereux. Dans la littérature, certains travailleurs ont avoué ne pas toujours utiliser les moyens de protection, notamment lors des soins aux patients sous traitement par chimiothérapie, afin de ne pas les inquiéter à propos du risque de contamination.⁽²¹⁾ Pourtant les dosages réalisés à partir des *excreta* des patients (c.-à-d. urine, vomis et sueur notamment) démontrent des concentrations importantes de médicaments dangereux, pouvant constituer une source de contamination pour l'équipe médicale⁽¹⁸⁾, mais aussi pour l'entourage du patient. En effet, Yuki et collab. ont détecté des taux de cyclophosphamide ou de FBAL dans la totalité des échantillons urinaires prélevés parmi les membres de la famille proche du patient traité par chimiothérapie.⁽⁵⁷⁾

Il va sans dire que le respect des mesures de sécurité recommandées par les lignes directrices en vigueur dans les différents pays demeure indispensable, à savoir le port de gants, de masques, de sarraus et de l'utilisation de techniques appropriées de préparation sous hottes et d'administration sécuritaire.

Perspectives d'un programme québécois de surveillance biologique des expositions professionnelles

À la mesure de cette revue documentaire, l'équipe de l'URPP a convenu avec l'équipe de l'INSPQ de la mise en place d'un projet pilote de surveillance biologique de l'exposition professionnelle des travailleurs de la santé aux médicaments dangereux.

Au cours de l'année 2013, nous prévoyons :

- ◆ poursuivre la veille électronique et publier une nouvelle mise à jour de l'état des connaissances;
- ◆ effectuer une consultation juridique sur les modalités optimales d'information et de prise en charge de travailleurs ayant des résultats positifs;
- ◆ compléter le développement et la validation de la méthode analytique pour la détection de cyclophosphamide, ifosfamide et méthotrexate dans les urines, en collaboration avec l'INSPQ;
- ◆ commencer l'étude pilote auprès d'un nombre limité d'établissements de santé avec des travailleurs exposés et non exposés, en collaboration avec l'INSPQ;
- ◆ développer un rapport type d'interprétation des résultats en soutien aux gestionnaires et cliniciens, similaire à celui mis en place en 2011 pour la surveillance environnementale;
- ◆ au terme de ces travaux, nous espérons être en mesure d'ajouter un volet de surveillance urinaire au volet multicentrique annuel de surveillance environnementale.

Conclusion

Un total de 43 études quantitatives ont été incluses dans cette revue de la littérature portant sur la présence de médicaments dangereux dans les urines des travailleurs de la santé. Dans la majorité des études consultées, les auteurs rapportent des concentrations urinaires variables de cyclophosphamide, d'ifosfamide, d'anthracyclines, de méthotrexate, de 5-fluorouracil, de paclitaxel, de gemcitabine ou de platines. La proportion de travailleurs ayant des échantillons urinaires positifs au cyclophosphamide tend à diminuer au fil du temps ou suivant des interventions visant la réduction de la contamination. Puisqu'il n'existe aucune concentration urinaire maximale de médicaments dangereux jugée sécuritaire, des précautions demeurent de mise pour les travailleurs. En combinaison avec les résultats de surveillance environnementale, l'étude pilote de surveillance biologique permettra de dresser un portrait plus fiable de l'exposition professionnelle aux médicaments dangereux dans les hôpitaux québécois.

Remerciements

Sylvie Bédard, M. Sc., M. Sc.(A)

Conseillère, Association pour la santé et la sécurité au travail – secteur affaires sociales (ASSTSAS), Montréal, Québec, Canada

Michel Lefebvre, M. Sc.

Chimiste, Centre de toxicologie du Québec (CTQ), Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), Québec, Québec, Canada

Pour toute correspondance

Jean-François Bussières
Département de Pharmacie
CHU Sainte-Justine
3175, chemin de la Côte Sainte-Catherine
Montréal (Québec) H3T 1C5
Téléphone : 514 345-4603
Télécopieur : 514 345-4820
Courriel : jf.bussieres@ssss.gouv.qc.ca

Références

- 1) NIOSH. Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. 2004. [En ligne] <http://www.cdc.gov/niosh/> (consulté le 2012-12-27).
- 2) ASHP. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. Am J Health-Syst Pharm. 2006; 63:1172–93.

- 3) ASSTSAS. Guide de prévention pour la manipulation sécuritaire des médicaments dangereux : Association pour la santé et la sécurité au travail – secteur affaires sociales. 2008. [En ligne] <http://www.asstsas.qc.ca/publications/publications-specialisees/guides-de-prevention/guide-de-prevention-manipulation-securitaire-des-medicaments-dangereux.html> (consulté le 2012-12-04).
- 4) Comité d'experts sur le dépistage et la surveillance médicale en santé au travail. Cadre de référence pour le dépistage et la surveillance médicale en santé au travail. Québec : Institut national de santé publique du Québec; 2009.
- 5) Bussièrès JF, Tanguay C, Touzin K, Langlois E, Lefebvre M. Environmental contamination with hazardous drugs in Quebec hospitals. *Can J Hosp Pharm* 2012;65(6):428-35.
- 6) Merger D, Tanguay C, Langlois E, Lefebvre M, Bussièrès JF. Multicenter study of environmental contamination with antineoplastic drugs in 33 Canadian hospitals. En cours de révision.
- 7) Bussièrès JF, Tanguay C, Soulard A, Lefebvre M, Langlois E. Étude pilote sur la surveillance environnementale en pharmacie communautaire. *Bulletin d'information toxicologique* 2010;26(3):15-20. [En ligne] <http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/etude-pilote-sur-la-surveillance-environnementale-en-pharmacie-communautaire.aspx> (consulté le 2012-12-27).
- 8) Merger D, Tanguay C, Langlois E, Lefebvre M, Bussièrès JF. Environmental Contamination with Methotrexate in Canadian Retail Pharmacies. En cours de révision.
- 9) Bussièrès JF, Prot-Labarthe S, Lefebvre M, Lefebvre L, Gallant C. Interprétation des niveaux de contamination en médicaments dangereux. *Bulletin d'information toxicologique* 2006;22(2):17-24.
- 10) Touzin K, Bussièrès JF, Lefebvre M. Interprétation des niveaux de contamination par les médicaments dangereux (mise à jour 2010). *Bulletin d'information toxicologique* 2010; 26(1) : 18-32.
- 11) Tanguay C, Langlois E, Lefebvre M, Bussièrès JF. Surveillance environnementale des médicaments dangereux - mise à jour 2011. *Bulletin d'information toxicologique* 2011-10-11. [En ligne] <http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/surveillance-environnementale-des-medicaments-dangereux-mise-a-jour-2011.aspx> (consulté le 2012-12-27).
- 12) Pethran A, Schierl R, Hauff K, Grimm CH, Boos KS, Nowak D. Uptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel. Part I: monitoring of urinary concentrations. *Int Arch Occup Environ Health*. 2003 Feb;76(1):5-10.
- 13) Schreiber C, Radon K, Pethran A, Schierl R, Hauff K, Grimm CH, Boos KS, Nowak D. Uptake of antineoplastic agents in pharmacy personnel. Part II: study of work-related risk factors. *Int Arch Occup Environ Health*. 2003 Feb;76(1):11-6.

- 14) Fransman W, Peelen S, Hilhorst S, Roeleveld N, Heederik D, Kromhout H. A pooled analysis to study trends in exposure to antineoplastic drugs among nurses. *Ann Occup Hyg.* 2007 Apr;51(3):231-9.
- 15) 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. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2010 Oct 1;878(27):2593-605.
- 16) Wick C, Slawson MH, Jorgenson JA, Tyler LS. Using a closed-system protective device to reduce personnel exposure to antineoplastic agents. *Am J Health SystPharm.* 2003 Nov 15;60(22):2314-20.
- 17) Yoshida J, Tei G, Mochizuki C, Masu Y, Koda S, Kumagai S. Use of a closed system device to reduce occupational contamination and exposure to antineoplastic drugs in the hospital work environment. *Ann Occup Hyg.* 2009 Mar;53(2):153-60.
- 18) Mader RM, Rizovski B, Steger GG, Wachter A, Kotz R, Rainer H. Exposure of oncologic nurses to methotrexate in the treatment of osteosarcoma. *Arch Environ Health.* 1996 Jul-Aug;51(4):310-4.
- 19) Minoia C, Turci R, Sottani C, Schiavi A, Perbellini L, Angeleri S, Draicchio F, Apostoli P. 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. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 1998;12(20):1485-93.
- 20) Sottani C, Turci R, Perbellini L, Minoia C. [The determination of urinary cyclophosphamide at low concentration levels by liquid-liquid extraction and HPLC/MS/MS analysis]. *G Ital Med Lav Ergon.* 1998 Oct-Dec;20(4):239-42. Italian. PubMed PMID: 9987616.
- 21) Turci R, Sottani C, Ronchi A, Minoia C. Biological monitoring of hospital personnel occupationally exposed to antineoplastic agents. *Toxicol Lett.* 2002 Aug 5;134(1-3):57-64.
- 22) Cavallo D, Ursini CL, Perniconi B, Francesco AD, Giglio M, Rubino FM, Marinaccio A, Iavicoli S. Evaluation of genotoxic effects induced by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes and exfoliated buccal cells of oncology nurses and pharmacy employees. *Mutat Res.* 2005 Nov 10;587(1-2):45-51.
- 23) Barbieri A, Sabatini L, Indiveri P, Bonfiglioli R, Lodi V, Violante FS. Simultaneous determination of low levels of methotrexate and cyclophosphamide in human urine by micro liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2006;20(12):1889-93.
- 24) Sottani C, Rinaldi P, Leoni E, Poggi G, Teragni C, Delmonte A, Minoia C. 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 Sep;22(17):2645-59.

- 25) Rubino FM, Verduci C, Buratti M, Fustinoni S, Campo L, Omodeo-Salè E, Giglio M, Iavicoli S, Brambilla G, Colombi A. Assay of urinary alpha-fluoro-beta-alanine by gas chromatography-mass spectrometry for the biological monitoring of occupational exposure to 5-fluorouracil in oncology nurses and pharmacy technicians. *Biomed Chromatogr.* 2006 Mar;20(3):257-66.
- 26) Pieri M, Castiglia L, Basilicata P, Sannolo N, Acampora A, Miraglia N. Biological monitoring of nurses exposed to doxorubicin and epirubicin by a validated liquid chromatography/fluorescence detection method. *Ann Occup Hyg.* 2010 Jun;54(4):368-76. doi: 10.1093/annhyg/meq006.
- 27) Villarini M, Dominici L, Piccinini R, Fatigoni C, Ambrogi M, Curti G, Morucci P, Muzi G, Monarca S, Moretti M. Assessment of primary, oxidative and excision repaired DNA damage in hospital personnel handling antineoplastic drugs. *Mutagenesis.* 2011 May;26(3):359-69.
- 28) Sottani C, Porro B, Imbriani M, Minoia C. Occupational exposure to antineoplastic drugs in four Italian health care settings. *Toxicol Lett.* 2012 Aug 13;213(1):107-15. doi: 10.1016/j.toxlet.2011.03.028.
- 29) Evelo CT, Bos RP, Peters JG, Henderson PT. Urinary cyclophosphamide assay as a method for biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide. *Int Arch Occup Environ Health.* 1986;58(2):151-5.
- 30) Sessink PJ, Boer KA, Scheefhals AP, Anzion RB, Bos RP. Occupational exposure to anti-neoplastic agents at several departments in a hospital. Environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health.* 1992;64(2):105-12.
- 31) Sessink PJ, Anzion RB, Van den Broek PH, Bos RP. Detection of contamination with anti-neoplastic agents in a hospital pharmacy department. *Pharm Weekbl Sci.* 1992 Feb 21;14(1):16-22.
- 32) Sessink PJ, Van de Kerkhof MC, Anzion RB, Noordhoek J, Bos RP. Environmental contamination and assessment of exposure to antineoplastic agents by determination of cyclophosphamide in urine of exposed pharmacy technicians: is skin absorption an important exposure route? *Arch Environ Health.* 1994 May-Jun;49(3):165-9.
- 33) Sessink PJ, Cerná M, Rössner P, Pastorková A, Bavarová H, Franková K, Anzion RB, Bos RP. Urinary cyclophosphamide excretion and chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes after occupational exposure to antineoplastic agents. *Mutat Res.* 1994 Sep 1;309(2):193-9.
- 34) Sessink PJ, Wittenhorst BC, Anzion RB, Bos RP. Exposure of pharmacy technicians to antineoplastic agents: reevaluation after additional protective measures. *Arch Environ Health.* 1997 May-Jun;52(3):240-4.

- 35) Ensslin AS, Stoll Y, Pethran A, Pfaller A, Römmelt H, Fruhmann G. Biological monitoring of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of hospital personnel occupationally exposed to cytostatic drugs. *Occup Environ Med.* 1994 Apr;51(4):229-33.
- 36) Ensslin AS, Pethran A, Schierl R, Fruhmann G. Urinary platinum in hospital personnel occupationally exposed to platinum-containing antineoplastic drugs. *Int Arch Occup Environ Health.* 1994;65(5):339-42.
- 37) Ensslin AS, Huber R, Pethran A, Römmelt H, Schierl R, Kulka U, Fruhmann G. Biological monitoring of hospital pharmacy personnel occupationally exposed to cytostatic drugs: urinary excretion and cytogenetics studies. *Int Arch Occup Environ Health.* 1997;70(3):205-8.
- 38) Hirst M, Mills DG, Tse S, Levin L. Occupational exposure to cyclophosphamide. *The Lancet.* 1984;323(8370) :186-8.
- 39) Burgaz S, Karahalil B, Bayrak P, Taşkin L, Yavuzaslan F, Bökesoy I, Anzion RB, Bos RP, Platin N. Urinary cyclophosphamide excretion and micronuclei frequencies in peripheral lymphocytes and in exfoliated buccal epithelial cells of nurses handling antineoplastics. *Mutat Res.* 1999 Feb 2;439(1):97-104.
- 40) Burgaz S, Karahalil B, Canhi Z, Terzioglu F, Ançel G, Anzion RB, Bos RP, Hüttner E. Assessment of genotoxic damage in nurses occupationally exposed to antineoplastics by the analysis of chromosomal aberrations. *Hum Exp Toxicol.* 2002 Mar;21(3):129-35.
- 41) Ziegler E, Mason HJ, Baxter PJ. Occupational exposure to cytotoxic drugs in two UK oncology wards. *Occup Environ Med.* 2002 Sep;59(9):608-12.
- 42) Favier B, Gilles L, Desage M, Latour JF. [Analysis of cyclophosphamide in the urine of antineoplastic drugs handlers]. *Bull Cancer.* 2003 Oct;90(10):905-9.
- 43) Mason HJ, Blair S, Sams C, Jones K, Garfitt SJ, Cuschieri MJ, Baxter PJ. Exposure to antineoplastic drugs in two UK hospital pharmacy units. *Ann Occup Hyg.* 2005 Oct;49(7):603-10.
- 44) Hedmer M, Tinnerberg H, Axmon A, Jönsson BA. Environmental and biological monitoring of antineoplastic drugs in four workplaces in a Swedish hospital. *Int Arch Occup Environ Health.* 2008 Jul;81(7):899-911.
- 45) Rekhadevi PV, Sailaja N, Chandrasekhar M, Mahboob M, Rahman MF, Grover P. Genotoxicity assessment in oncology nurses handling anti-neoplastic drugs. *Mutagenesis.* 2007 Nov;22(6):395-401.
- 46) Connor TH, DeBord DG, Pretty JR, Oliver MS, Roth TS, Lees PS, Krieg EF Jr, Rogers B, Escalante CP, Toennis CA, Clark JC, Johnson BC, McDiarmid MA. Evaluation of anti-neoplastic drug exposure of health care workers at three university-based US cancer centers. *J Occup Environ Med.* 2010 Oct;52(10):1019-27.
- 47) Maeda S, Miyawaki K, Matsumoto S, Oishi M, Miwa Y, Kurokawa N. Evaluation of environmental contaminations and occupational exposures involved in preparation of chemotherapeutic drugs. *Yakugaku Zasshi.* 2010 Jun;130(6):903-10.

- 48) Sugiura S, Nakanishi H, Asano M, Hashida T, Tanimura M, Hama T, Nabeshima T. Multi-center study for environmental and biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in Japan. *J Oncol Pharm Pract.* 2011 Mar;17(1):20-8.
- 49) 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. *J Oncol Pharm Pract.* 2011 Mar;17(1):29-38.
- 50) Venitt S, Crofton-Sleigh C, Hunt J, Speechley V, Briggs K. Monitoring exposure of nursing and pharmacy personnel to cytotoxic drugs: urinary mutation assays and urinary platinum as markers of absorption. *Lancet.* 1984 Jan 14;1(8368):74-7.
- 51) Nygren O, Lundgren C. Determination of platinum in workroom air and in blood and urine from nursing staff attending patients receiving cisplatin chemotherapy. *Int Arch Occup Environ Health.* 1997;70(3):209-14.
- 52) Deschamps F, Lesage FX, Marinutti-Liberge V, Lamiable D, Millart H. Assessment of occupational exposure to cytotoxic drugs with platinum. *Inhal Toxicol.* 2007 Mar;19(3):309.
- 53) Konate A, Poupon J, Villa A, Garnier R, Hasni-Pichard H, Mezzaroba D, Fernandez G, Pocard M. Evaluation of environmental contamination by platinum and exposure risks for healthcare workers during a heated intraperitoneal perioperative chemotherapy (HIPEC) procedure. *J Surg Oncol.* 2011 Jan 1;103(1):6-9.
- 54) 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. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2010 Oct 1;878(27):2630-4.
- 55) DRUGDEX® System [Base de données en ligne]. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare. Mis à jour périodiquement. (consulté le 2013-01-18).
- 56) UpToDate [Base de données en ligne]. Waltham, MA: Basow, DS (Ed). 2013. Mis à jour périodiquement. (consulté le 2013-01-21).
- 57) Yuki M, Sekine S, Takase K, Ishida T, Sessink PJ. Exposure of family members to anti-neoplastic drugs via excreta of treated cancer patients, *J Oncol. Pharm. Pract.* 2012 Oct.11 [Epub ahead of print].

ANNEXE

Tableau 1 – Revue de littérature des études présentant des résultats de dosages de médicaments dangereux dans les échantillons d'urine de travailleurs

Auteurs Pays Année	Population (n) Types de professionnels	Médicaments <i>Méthode analytique</i> LOD et LOQ	Collecte urinaire <i>Période de collecte</i> Type d'échantillon Mode de recueil	Résultats* Concentration des échantillons urinaire positifs	Résultats Proportion de prélèvements et/ou de travailleurs avec résultats positifs au médicament recherché Autres commentaires
Hirst et coll. Canada 1984	Exposé (2) • Infirmières (2)	CP GC-MS LOD = 250-300 ng = 0,25 – 0,30 µg LOQ = PDD (volumes urinaires non précisés)	<i>6 semaines</i> Miction Recueil chaque matin avant début du quart de travail et chaque jour lorsque CP manipulé : l'heure de manipulation de CP et du prélèvement d'urine étaient notées (1 à 2 échantillons/travailleur/j)	Exposé Min-Max : [0,35-9,08 µg] (volumes urinaires non précisés)	Exposé 2/2 (100 %) travailleurs • 2/2 (100 %) infirmières 8/87 (9,2 %) échantillons urinaires • 1/30 (3,3 %) échantillons urinaires avant manipulation de CP • 7/57 (13,3 %) échantillons urinaires après manipulation de CP Pas de corrélation entre les quantités urinaires de CP excrétées et les quantités manipulées dans la journée
Venitt et collab. Angleterre 1984	Exposé (10) • Pharmaciens (2) • Infirmières (8) Non exposé (9) • Employés de bureau (9)	PT <i>Spectrométrie d'absorption atomique</i> LOD = PDD LOQ = PDD	<i>Période non décrite</i> Miction Exposé Recueil le vendredi après midi, après 5 jours de travail en contact avec les cytotoxiques, entre 30 min et 3 h après le dernier contact avec un cytotoxique Non exposé Recueil le vendredi entre 10 h 15 et 12 h 20 (1 échantillon/travailleur/sem.)	Exposé Concentrations trouvées à la limite de la sensibilité de la méthode analytique Moyenne : 10,22 ng/mL Min-Max : [0,6-23,1 ng/mL] Non exposé Concentrations trouvées à la limite de la sensibilité de la méthode analytique Moyenne : 8,9 ng/mL Min-Max : [2,6-15 ng/mL]	Exposé 10 échantillons au niveau du bruit de fond de la méthode analytique Non exposé 7 échantillons au niveau du bruit de fond de la méthode analytique Les concentrations de platine retrouvées dans les urines des patients traités avec du cisplatine étaient 7000 fois plus élevées que les concentrations de platine retrouvées chez les travailleurs exposés.

Tableau 1 – Revue de littérature des études présentant des résultats de dosages de médicaments dangereux dans les échantillons d'urine de travailleurs (suite)

Auteurs Pays Année	Population (n) Types de professionnels	Médicaments <i>Méthode analytique</i> LOD et LOQ	Collecte urinaire <i>Période de collecte</i> Type d'échantillon Mode de recueil	Résultats* Concentration des échantillons urinaires positifs	Résultats Proportion de prélèvements et/ou de travailleurs avec résultats positifs au médicament recherché Autres commentaires
Evelo et collab. Pays-Bas 1986	Exposé (20) Personnel hospitalier manipulant du CP Non exposé (22) • 1 femme travaillant dans un laboratoire • 21 personnes travaillant dans l'hôpital et ne manipulant pas de CP	CP GC-MS LOD = 0,5 µg/24 h LOQ = PDD	<i>Avril à Juin 1985</i> Urine/24 h Chaque jeudi matin (Exposé/Non exposé) (1 échantillon/travailleur/sem.)	Exposé Intervalle échantillons positifs : 0,7-2,5 µg/24 h Non exposé 1,1 µg/24 h (les auteurs mettent en doute la validité de ce résultat : soit liée à un problème analytique, soit à une exposition non professionnelle inconnue)	Exposé 5/20 (25 %) travailleurs Non exposé 1/22 (4,5 %) travailleurs Il existe une relation évidente entre la fréquence de manipulation cyclophosphamide et l'excrétion urinaire.
Sessink et collab. Pays-Bas 1992	Exposé (2) • ATP (2)	CP GC-MS LOD = 1 µg/L LOQ = PDD	<i>4 jours non consécutifs répartis sur 2 semaines</i> Urine/24 h (en différentes fractions) Recueil lundi et vendredi de la semaine 1 pour ATP#1 et semaine 2 pour ATP#2	Exposé < 1 µg/L	Exposé 0/2 (0 %) travailleurs 0/29 (0 %) échantillons urinaires
Sessink et collab. Pays-Bas 1992b	Exposé (25) • ATP (PDD) • Infirmières (PDD) Non exposés (17)	CP ou IF (CP pour tous les lieux d'étude excepté le département d'oncologie : mesure d'IF) GC-MS LOD = 0,1 µg/L LOQ = PDD	<i>Période non décrite</i> Urine/24 h Recueil à compter de la première heure du quart de travail avec notification des volumes urinaires et périodes d'excrétions obtenus	Exposé Médiane : 0,1 µg Intervalle échantillons positifs : [$< 0,01$ -0,5 µg] (période d'excrétion précisée pour chaque résultat)	Exposé 10/25 (40 %) travailleurs dont 8/25 avec des quantités quantifiables et 2/25 avec des quantités détectées mais non quantifiables CP et IF excrétés de 1,4 à 24,2 h après le début de la période de travail Pas de corrélation entre les quantités urinaires de CP et IF excrétées et les quantités manipulées ou administrées.

Tableau 1 – Revue de littérature des études présentant des résultats de dosages de médicaments dangereux dans les échantillons d'urine de travailleurs (suite)

Auteurs Pays Année	Population (n) Types de professionnels	Médicaments Méthode analytique LOD et LOQ	Collecte urinaire Période de collecte Type d'échantillon Mode de recueil	Résultats* Concentration des échantillons urinaires positifs	Résultats Proportion de prélèvements et/ou de travailleurs avec résultats positifs au médicament recherché Autres commentaires
Ensslin et collab. Allemagne 1994	Exposé (21) • Pharmaciens (PDD) • ATP (PDD) • Infirmières (PDD) Non exposé (PDD)	PT <i>Analyse voltamétrique</i> LOD = 1,8 ng/L LOQ = 4 ng/L	<i>Période non décrite</i> Urine/24 h Recueil à compter de la première préparation de PT de la journée pour ATP et pharmaciens (exposé) Recueil non décrit pour les infirmières exposées et les non exposées	Exposé Intervalle échantillons positifs : 3,5-34,4 ng/L ou 2-57,6 ng/g de créatinine Non exposé Moyenne ± Écart-type : 5,3±2,6 ng/L Intervalle échantillons positifs : 2,1-15,2 ng/L ou 2,3-10,4 ng/g de créatinine	Exposé 8/21 (38 %) travailleurs 14/52 (27 %) échantillons urinaires Non exposé PDD
Ensslin et collab. Allemagne 1994b	Exposé (21) • Pharmaciens (PDD) • ATP (PDD) • Infirmières (PDD)	CP <i>GC avec capture d'électrons</i> LOD = 2,5 µg/L LOQ = PDD	<i>Période non décrite</i> Urine/24 h Recueil à compter de la première manipulation de CP et/ou IF de la matinée	Exposé Moyenne = 11,4 µg/24 h ou 6,8 µg/g de créatinine Intervalle échantillons positifs : 3,5-38 µg/24 h ou 1,5-10,9 µg/g de créatinine	Exposé 10/21 (47,6 %) travailleurs 12/31 (38,7 %) échantillons urinaires Pas de relation entre la quantité de CP excrétée et la quantité manipulée
		IF <i>GC avec capture d'électrons</i> LOD = 2,5 µg/L LOQ = PDD		Exposé Moyenne = 9 µg/24 h 9,7 µg/g de créatinine Intervalle échantillons positifs : 5-12,7 µg/24 h ou 5,5-15,5 µg/g de créatinine	
Sessink et collab. Pays-Bas 1994	Exposé (4) • Opérateur (1) • Peseur (1) • Contrôleur (1) • Emballeur (1) (secteur industriel de production)	FBAL <i>GC-MS</i> LOD = 60 ng/mL LOQ = PDD	<i>Période non décrite</i> Urine/24 h Recueil à compter de la première heure du quart de travail; volumes urinaires et périodes d'excrétions obtenus notés	Exposé 50 µg/780 mL (urines recueillies entre 10 et 13,8 h)	Exposé 1/4 (25 %) travailleurs • 1/1 (100 %) peseur

Tableau 1 – Revue de littérature des études présentant des résultats de dosages de médicaments dangereux dans les échantillons d'urine de travailleurs (suite)

Auteurs Pays Année	Population (n) Types de professionnels	Médicaments <i>Méthode analytique</i> LOD et LOQ	Collecte urinaire <i>Période de collecte</i> Type d'échantillon Mode de recueil	Résultats* Concentration des échantillons urinaires positifs	Résultats Proportion de prélèvements et/ou de travailleurs avec résultats positifs au médicament recherché Autres commentaires
Sessink et collab. Pays-Bas 1994b	Exposé (9) • ATP (9) Non exposé (3) • Employés administratifs (3)	CP GC-MS LOD = 0,2 ng/mL	<i>Période non décrite</i> Urine/24 h Urines de 24 h collectées à partir de la première préparation pendant 17 jours au total : lundi, mercredi et jeudi pendant 6 semaines de préparation Recueil non décrit pour les non exposés	Exposé Médiane : 0,6 µg Intervalle échantillons positifs : 0,2-19,4 µg Non exposé < 0,2 ng/mL	Exposé 6/9 (66,7 %) travailleurs • 6/9 (66,7 %) ATP Sur les 6 ATP avec des urines positives au CP, 3 ATP avaient manipulé du CP lors des préparations et 3 ATP n'en avaient pas manipulé. Non exposé 0/3 (0 %) travailleurs 0/ (0 %) échantillons urinaires
Mader et collab. Autriche 1996	Exposé + non exposé (détails inconnus) (28) <i>Avant implantation d'une pharmacie centrale</i> (15) • Pharmaciens PDD • ATP PDD • Infirmières (5) • Autres (5) (5 employés administratifs) <i>Après implantation d'une pharmacie centrale</i> (13) • ATP (5) • Infirmières (5) • Autres (3) (1 physiothérapeute et 2 aides-soignants)	MTX HPLC LOD = 4 ng/mL LOQ = PDD	<i>Période non décrite</i> Échantillon d'une miction pour blanc urinaire + urine/36 h Recueil après minimum 3 jours d'absence de l'hôpital pour le blanc urinaire (exposé/Non exposé) Recueil urinaire sur les 36 h qui suivent une exposition au MTX (exposé) (1 échantillon/travailleur/12 h)	Exposé + non exposé (détails inconnus) <i>Avant implantation d'une pharmacie centrale</i> Intervalle échantillons positifs : 12,8-2348 ng/mL • 1 infirmière = 2348 ng/mL • 1 personnel administratif ayant passé 2h dans la salle de manipulation du MTX = 142,8 ng/mL (2 ^e plus grosse contamination) <i>Après implantation d'une pharmacie centrale</i> • PDD pour infirmières et autres • < 4 ng/mL pour ATP	Exposé + non exposé (détails inconnus) 8/28 (28,6 %) travailleurs <i>Avant implantation d'une pharmacie centrale</i> 7/15 (46,7 %) travailleurs • 3/5 (60 %) pharmaciens + ATP • 1/5 (20 %) autres • 3/5 (60 %) infirmières <i>Après implantation d'une pharmacie centrale</i> 1/13 (7,7 %) travailleurs • 0/5 (0 %) ATP • 1/8 (12,5 %) infirmières + autres

Tableau 1 – Revue de littérature des études présentant des résultats de dosages de médicaments dangereux dans les échantillons d'urine de travailleurs (suite)

Auteurs Pays Année	Population (n) Types de professionnels	Médicaments <i>Méthode analytique</i> LOD et LOQ	Collecte urinaire <i>Période de collecte</i> Type d'échantillon Mode de recueil	Résultats* Concentration des échantillons urinaires positifs	Résultats Proportion de prélèvements et/ou de travailleurs avec résultats positifs au médicament recherché Autres commentaires
Ensslin et collab. Allemagne 1997	Exposé (13) • Pharmaciens PDD • ATP PDD Non exposé (PDD)	PT <i>Analyse voltamétrique</i> LOD = 1,8 ng/L LOQ = 4 ng/L	<i>Octobre et Novembre 1993</i> Urine/24 h Recueil à la fin de la semaine (exposé/Non exposé)	Exposé Moyenne ± écart-type : 4,35 ± 5,6 ng/g de créatinine Pour un pharmacien = 22,3 ng/g de créatinine Non exposé Moyenne ± écart-type : 2,3 ± 10,4 ng/g de créatinine	Exposé 13/13 (100 %) travailleurs Non exposé PDD La concentration moyenne urinaire en platine est comparable entre les groupes exposés et non exposés sauf pour un pharmacien (22,3 ng/g de créatinine)
		CP <i>GC avec capture d'électrons</i> LOD = 2,5 µg/L LOQ = PDD		Exposé Échantillons positifs : 5 µg/L et 9 µg/L	Exposé 2/13 (15,4 %) travailleurs
		IF <i>GC avec capture d'électrons</i> LOD = 2,5 µg/L LOQ = PDD		Exposé < 2,5 µg/L	Exposé 0/13 (0 %) travailleurs
Nygren et collab. Suède 1997	Exposé (31) • Pharmaciens (6) • Infirmières (25) Non exposé (5)	PT <i>Analyse voltamétrique</i> LOD = 5 ng/L LOQ = PDD	<i>Période non décrite</i> Miction Recueil avant et après quart de travail ou seulement après quart de travail selon le lieu d'étude (exposé/Non exposé)	Exposé Moyenne ± écart-type : 126 ± 92 ng/L Médiane : 96 ng/L Non exposé Moyenne = 110 ng/L	Exposé PDD Non exposé PDD
Sessink et collab. Pays-Bas 1997	Exposé (9) • ATP (9)	CP GC-MS LOD = 0,2ng/mL LOQ = PDD	<i>5 jours</i> Urine/24 h Recueil à compter du début du quart de travail. Volumes urinaires et périodes d'excrétion notés pour chaque miction puis addition pour obtenir un volume/24 h.	Exposé Moyenne = 0,16 µg/24 h Intervalle échantillons positifs : 0,2 µg/5 jours -2,6 µg/5 jours	Exposé 6/9 (66,7 %) travailleurs • 6/9 (66,7 %) ATP Pas de corrélation entre la quantité de CP excrétée au niveau urinaire et la quantité de CP préparée

Tableau 1 – Revue de littérature des études présentant des résultats de dosages de médicaments dangereux dans les échantillons d'urine de travailleurs (suite)

Auteurs Pays Année	Population (n) Types de professionnels	Médicaments Méthode analytique LOD et LOQ	Collecte urinaire Période de collecte Type d'échantillon Mode de recueil	Résultats* Concentration des échantillons urinaires positifs	Résultats Proportion de prélèvements et/ou de travailleurs avec résultats positifs au médicament recherché Autres commentaires
Minoia et collab. Italie 1998	Exposé (24) • Pharmaciens (PDD) • ATP (PDD) • Infirmières (PDD)	CP HPLC-MS/MS LOD = 0,05 µg/L LOQ = 0,2 ng/mL	3 jours Miction Recueil avant et après quart de travail (2 échantillons/travailleur/j)	Exposé Intervalle échantillons positifs : 0,11-2,1 µg/L	Exposé 12/24 (50 %) travailleurs • 6/10 (60 %) sujets impliqués dans la préparation • 6/14 (42,9 %) personnel administrant les médicaments
		IF HPLC-MS/MS LOD = 0,05 µg/L LOQ = 0,2 ng/mL		Exposé Intervalle échantillons positifs : 0,16-1,0 µg/L	
Sottani et collab. Italie 1998	Exposé (24) • ATP (PDD) • Infirmières (PDD)	CP HPLC-MS/MS LOD = 0,05 ng/mL LOQ = 0,2 ng/mL	3 jours Miction Recueil avant et après quart de travail (2 échantillons/travailleur/j)	Exposé Intervalle échantillons positifs : 0,1-1,9 ng/mL	Exposé 15/24 (62,5 %) travailleurs avec niveaux détectables • 12/24 (50 %) travailleurs avec niveaux quantifiables 23/48 (47,9 %) échantillons urinaires
Burgaz et collab. Turquie 1999	Exposé (25) • Infirmières (25)	CP GC-MS/MS LOD = 0,1 ng/L LOQ = PDD	<i>Période non décrite</i> Urine/24 h Recueil à partir de la fin du 4e du jour de travail. Volumes urinaires et périodes d'excrétion notés pour chaque miction puis addition pour obtenir un volume/24 h.	Exposé Intervalle échantillons positifs : 0,02-9,14 µg/24 h	Exposé • 20/25 (80 %) infirmières Pas de relation entre la quantité excrétée de CP et le type d'activité de l'infirmière, la fréquence de manipulation et le nombre d'années travaillées avec le CP.
Burgaz et collab. Turquie 2002	Exposé (20) • Infirmières (20)	CP Méthode inconnue LOD = PDD LOQ = PDD	<i>Période non décrite</i> Urine/24 h Recueil à partir de la fin du 4e du jour de travail. Volumes urinaires et périodes d'excrétion notifiés pour chaque miction puis addition pour obtenir un volume/24 h.	Exposé Moyenne ± écart-type : 1,63 µg/24 h ± 2,77/24 h Min-Max : [0,02-9,14 µg/24 h]	Exposé • 12/20 (60 %) infirmières Pas de relation entre la quantité excrétée et le type d'activité de l'infirmière, la fréquence de manipulation et le nombre d'années travaillées avec le CP

Tableau 1 – Revue de littérature des études présentant des résultats de dosages de médicaments dangereux dans les échantillons d'urine de travailleurs (suite)

Auteurs Pays Année	Population (n) Types de professionnels	Médicaments Méthode analytique LOD et LOQ	Collecte urinaire Période de collecte Type d'échantillon Mode de recueil	Résultats* Concentration des échantillons urinaires positifs	Résultats Proportion de prélèvements et/ou de travailleurs avec résultats positifs au médicament recherché Autres commentaires	
Turci et collab. Italie 2002	Exposé (17)	CP HPLC-MS/MS LOD = 50 ng/L LOQ = 200 ng/L	2 jours Miction Recueil avant et après quart de travail (2 échantillons/travailleur/j)	Exposé Intervalle échantillons positifs : 50-10031 ng/L	Exposé 18/62 (29 %) échantillons urinaires	
		IF HPLC-MS/MS LOD = 50 ng/L LOQ = 200 ng/L		Exposé 153 ng/L		Exposé 1/62 (1,6 %) échantillons urinaires
		MTX HPLC-MS/MS LOD = 200 ng/L LOQ = 500 ng/L		Exposé < 200 ng/L		Exposé 0/62 (0 %) échantillons urinaires
		PT ICP-MS LOD = 1 ng/L LOQ = 1,5 ng/L		Exposé Intervalle échantillons positifs : 920-1300 ng/L		Exposé 3/62 (4,8 %) échantillons urinaires

Tableau 1 – Revue de littérature des études présentant des résultats de dosages de médicaments dangereux dans les échantillons d'urine de travailleurs (suite)

Auteurs Pays Année	Population (n) Types de professionnels	Médicaments Méthode analytique LOD et LOQ	Collecte urinaire <i>Période de collecte</i> <i>Type d'échantillon</i> <i>Mode de recueil</i>	Résultats* Concentration des échantillons urinaires positifs	Résultats Proportion de prélèvements et/ou de travailleurs avec résultats positifs au médicament recherché Autres commentaires
Ziegler et collab. ÉUA 2002	Exposé (55) • Infirmières (38) • Autres (17) (employés administratifs, auxiliaires et agents de ménage) Non exposé (PDD)	CP GC-MS LOD = 1 nmol/L LOQ = PDD	<i>Période non décrite</i> Miction Recueil après quart de travail (exposé/Non exposé)	Exposé < 1 nmol/L	Exposé 0/55 (0 %) travailleurs 0/53 (0 %) échantillons urinaires
		IF GC-MS LOD = 1 nmol/L LOQ = PDD		Exposé < 1 nmol/L	Exposé 0/55 (0 %) travailleurs 0/53 (0 %) échantillons urinaires
		MTX <i>Technique enzymatique</i> LOD = 2 nmol/L LOQ = PDD		Exposé < 2 nmol/L	Exposé 0/55 (0 %) travailleurs 0/53 (0 %) échantillons urinaires
		PT ICP-MS LOD = 9 pmol/L LOQ = PDD		Exposé Min-Max : 0 - 13 nmol/mol de créatinine Non exposé Min-Max : 0 - 22 nmol/mol de créatinine	Pas de différence significative entre groupe exposé et non exposé. Le niveau de platine dans l'urine des travailleurs et des personnes contrôles reflète le niveau de l'exposition à ce métal, notamment avec les pots catalytiques des véhicules.
	Exposé (3) • Infirmières (3)	CP GC-MS LOD = 1 nmol/L LOQ = PDD	<i>1 semaine</i> Miction Recueil après quart de travail (1 échantillon/travailleur/j)	Exposé < 1 nmol/L	Exposé 0/3 (0 %) travailleurs 0/20 (0 %) échantillons urinaires
Favier et collab. France 2003	Exposé (6) • ATP (6)	CP GC-MS LOD = PDD LOQ = 0,1 ng/mL	<i>4 semaines :</i> <i>2 périodes de test non consécutives d'une semaine (lundi au vendredi)</i> Urine/24 h Recueil des urines de 17 h à 8 h + urines de 8 h à 17 h (2 échantillons/travailleur/j) Urines du lundi matin pour le blanc urinaire	Exposé Échantillons positifs : 0,10 µg et 0,13 µg (période de temps non précisée)	Exposé 2/6 (33,3 %) travailleurs • 2/6 (33,3 %) ATP 2/104 (1,9 %) échantillons urinaires Pas de relation entre la quantité de CP manipulée et les échantillons positifs

Tableau 1 – Revue de littérature des études présentant des résultats de dosages de médicaments dangereux dans les échantillons d'urine de travailleurs (suite)

Auteurs Pays Année	Population (n) Types de professionnels	Médicaments Méthode analytique LOD et LOQ	Collecte urinaire <i>Période de collecte</i> <i>Type d'échantillon</i> <i>Mode de recueil</i>	Résultats* Concentration des échantillons urinaires positifs	Résultats Proportion de prélèvements et/ou de travailleurs avec résultats positifs au médicament recherché Autres commentaires
Pethran et collab. Allemagne 2003	Exposé (100) <ul style="list-style-type: none"> • ATP (87) • Infirmières (13) Cycles <ul style="list-style-type: none"> • Cycle 1 = (100) • Cycle 2 = (94) • Cycle 3 = (82) (mêmes participants sur les 3 cycles, perdus de vue pour grossesses) <p style="text-align: center;">+</p> Pour PT seulement <ul style="list-style-type: none"> • Urine du Lundi <ul style="list-style-type: none"> ◦ Cycle 1 = (96) ◦ Cycle 2 = (93) ◦ Cycle 3 = (80) ◦ Cycle 0 (après 3 semaines de vacances) = (98) 	CP GC-MS LOD = 0,04 µg/L LOQ = 0,13 µg/L	<i>3 cycles d'analyse d'une semaine chacun répartis sur 3 ans pour tous les médicaments : Juillet 1995 à juin 1998</i> Urine/24 h Recueil à partir du jeudi matin (après 3 jours de travail) au début du quart de travail (1 échantillon/travailleur/cycle)	Exposé <ul style="list-style-type: none"> • Cycle 1 : Min-Max : [$< 0,04$-$0,76$ µg/L] • Cycle 2 : Min-Max : [$< 0,04$-$0,30$ µg/L] • Cycle 3 : Min-Max : [$< 0,04$-$0,08$ µg/L] 	Exposé 106/1415 (7,5 %) échantillons urinaires <ul style="list-style-type: none"> • Cycle 1 = 72/720 (10 %) échantillons urinaires • Cycle 2 = 27/409 (6,6 %) échantillons urinaires • Cycle 3 = 7/286 (2,4 %) échantillons urinaires
		IF GC-MS LOD = 0,05 µg/L LOQ = 0,24 µg/L	<i>Dosages supplémentaires pour le PT :</i> Urine/24 h <ul style="list-style-type: none"> • Un recueil supplémentaire le lundi matin consécutif à chaque cycle (1 échantillon/travailleur/cycle) 	Exposé <ul style="list-style-type: none"> • Cycle 1 : Min-Max : [$< 0,05$-$0,63$ µg/L] • Cycle 2 : Min-Max [$< 0,05$-$1,90$ µg/L] • Cycle 3 : Min-Max [$< 0,05$-$0,10$ µg/L] 	Exposé 34/1415 (2,6 %) échantillons urinaires <ul style="list-style-type: none"> • Cycle 1 = 20/720 (2,8 %) échantillons urinaires • Cycle 2 = 14/409 (3,4 %) échantillons urinaires • Cycle 3 = 3/286 (1,0 %) échantillons urinaires
		DOXO HPLC LOD = 4,5 ng/L LOQ = 9,9 ng/L	<ul style="list-style-type: none"> • Recueil le premier jour après un retour de 3 semaines de vacances le matin avant toute exposition = Cycle 0 (1 échantillon/travailleur) 	Exposé <ul style="list-style-type: none"> • Cycle 1 : Min-Max : [$< 4,5$-21 ng/L] • Cycle 2 : $< 4,5$ ng/L • Cycle 3 : Min-Max : [$< 4,5$-127 ng/L] 	Exposé 34/1752 (1,9 %) échantillons urinaires <ul style="list-style-type: none"> • Cycle 1 = 13/788 (1,6 %) échantillons urinaires • Cycle 2 = 0/661 (0 %) échantillons urinaires • Cycle 3 = 21/303 (6,9 %) échantillons urinaires

Tableau 1 – Revue de littérature des études présentant des résultats de dosages de médicaments dangereux dans les échantillons d'urine de travailleurs (suite)

Auteurs Pays Année	Population (n) Types de professionnels	Médicaments Méthode analytique LOD et LOQ	<i>Collecte urinaire</i> <i>Période de collecte</i> <i>Type d'échantillon</i> <i>Mode de recueil</i>	Résultats* Concentration des échantillons urinaires positifs	Résultats Proportion de prélèvements et/ou de travailleurs avec résultats positifs au médicament recherché Autres commentaires
Pethran et collab. Allemagne 2003 (suite)		EPI <i>HPLC</i> LOD = 6,1 ng/L LOQ = 11,0 ng/L		Exposé <ul style="list-style-type: none"> • Cycle 1 : Min-Max : [$< 6,1$-65 ng/L] • Cycle 2 : Min-Max : [$< 6,1$-49 ng/L] • Cycle 3 : Min-Max : [$< 6,1$-182 ng/L] 	Exposé 10/100 (10 %) travailleurs 45/1752 (2,6 %) échantillons urinaires <ul style="list-style-type: none"> • Cycle 1 = 18/788 (2,3 %) échantillons urinaires • Cycle 2 = 4/661 (0,61 %) échantillons urinaires • Cycle 3 = 23/303 (7,6 %) échantillons urinaires
		IDA <i>HPLC</i> LOD = 11,5 ng/L LOQ = 22,5 ng/L		Exposé $< 11,5$ ng/L	Exposé 0/100 (0 %) travailleurs 0/PDD (0 %) échantillons urinaires
		DAUNO <i>HPLC</i> LOD = 35 ng/L LOQ = 95,2 ng/L		Exposé < 35 ng/L	Exposé 0/100 (0 %) travailleurs 0/PDD (0 %) échantillons urinaires
		PT <i>Analyse voltamétrique</i> LOD = 1 ng/L LOQ = PDD		Exposé Médiane [Min-Max] <ul style="list-style-type: none"> • Cycle 1 : 6,2 [1,4-107 ng/L] ou 8,8 [0,7-65 ng/g de créatinine] • Cycle 2 : 8,3 [2,8-84 ng/L] ou 11,9 [1,2-78 ng/g de créatinine] • Cycle 3 : 8,5 [3,4-66 ng/L] ou 11,7 [2,7-64 ng/g de créatinine] • Urine du lundi <ul style="list-style-type: none"> ◦ Cycle 1 : 6,9 [2,5-100 ng/L] ou 5,6 [0,9-41 ng/g de créatinine] ◦ Cycle 2 : 7,2 [2,9-83 ng/L] ou 6,6 [2,1-38 ng/g de créatinine] ◦ Cycle 3 : 7,5 [4,8-140 ng/L] ou 7,1 [1,9-78 ng/g de créatinine] • Cycle 0 : 7,2 [2,3-71 ng/L] ou 6,2 [0,9-72 ng/g de créatinine] 	Exposé PDD

Tableau 1 – Revue de littérature des études présentant des résultats de dosages de médicaments dangereux dans les échantillons d'urine de travailleurs (suite)

Auteurs Pays Année	Population (n) Types de professionnels	Médicaments Méthode analytique LOD et LOQ	Collecte urinaire Période de collecte Type d'échantillon Mode de recueil	Résultats* Concentration des échantillons urinaires positifs	Résultats Proportion de prélèvements et/ou de travailleurs avec résultats positifs au médicament recherché Autres commentaires	
Schreiber et collab. Allemagne 2003 (en lien avec étude de Pethran collab. 2003)	Exposé (87) ATP (87) • 22 aide-manipulateurs • 21 manipulateurs • 44 multitâche : manipulateurs + aides-manipulateurs Cycles • Cycle 1 = (87) • Cycle 2 = (81) • Cycle 3 = (69) (mêmes participants sur les 3 cycles, perdus de vue pour cause d'abandon) Et pour PT seulement Urine du Lundi • Cycle 1 = (PDD) - Cycle 2 = (PDD) • Cycle 3 = (PDD) • Cycle 0 = (PDD)	CP GC-MS LOD = 0,04 µg/L LOQ = 0,13 µg/L	<i>3 cycles d'analyse d'une semaine chacun répartis sur 3 ans pour tous les médicaments : Juillet 1995 à juin 1998</i> Urine/24 h Recueil à partir du jeudi matin (après 3 jours de travail) au début du quart de travail (1 échantillon/travailleur/j/cycle) <i>Dosages supplémentaires pour le PT :</i> Urine/24 h • Un recueil supplémentaire le lundi matin consécutif à chaque cycle (1 échantillon/travailleur/cycle) • Recueil le premier jour après un retour de vacances de 3 semaines le matin avant toute exposition = Cycle 0 (1 échantillon/travailleur)	Exposé Intervalle échantillons positifs : [0,04-0,76 µg/L]	Exposé 47/237 (19,8 %) travailleurs • Cycle 1 = 26/87 (29,9 %) travailleurs • Cycle 2 = 15/81 (18,3 %) travailleurs • Cycle 3 = 6/69 (8,7 %) travailleurs	
		IF GC-MS LOD = 0,05 µg/L LOQ = 0,24 µg/L		Exposé Intervalle échantillons positifs : [0,07-2,0 µg/L]		Exposé 14/237 (5,9 %) travailleurs • Cycle 1 = 9/87 (10,3 %) travailleurs • Cycle 2 = 5/81 (6,2 %) travailleurs • Cycle 3 = 0/69 (0 %) travailleurs
		DOXO HPLC LOD = 4,5 ng/L LOQ = 9,9 ng/L		Exposé Intervalle échantillons positifs : [4,5-196 ng/L]		Exposé 8/237 (3,4 %) travailleurs • Cycle 1 = 5/87 (5,7 %) travailleurs • Cycle 2 = 0/81 (0 %) travailleurs • Cycle 3 = 3/69 (4,3 %) travailleurs
		EPI HPLC LOD = 6,1 ng/L LOQ = 11,0 ng/L		Exposé Intervalle échantillons positifs : [4,5-196 ng/L]		Exposé 8/237 (3,4 %) travailleurs • Cycle 1 = 3/87 (3,4 %) travailleurs • Cycle 2 = 1/81 (1,2 %) travailleurs • Cycle 3 = 4/69 (5,8 %) travailleurs
		IDA HPLC LOD = 11,5 ng/L LOQ = 22,5 ng/L		Exposé < 11,5 ng/L	Exposé 0/237 (0 %) travailleurs 0/PDD (0 %) échantillons urinaires	

Tableau 1 – Revue de littérature des études présentant des résultats de dosages de médicaments dangereux dans les échantillons d'urine de travailleurs (suite)

Auteurs Pays Année	Population (n) Types de professionnels	Médicaments Méthode analytique LOD et LOQ	Collecte urinaire <i>Période de collecte</i> <i>Type d'échantillon</i> <i>Mode de recueil</i>	Résultats* Concentration des échantillons urinaires positifs	Résultats Proportion de prélèvements et/ou de travailleurs avec résultats positifs au médicament recherché Autres commentaires
Schreiber et collab. Allemagne 2003 (en lien avec étude de Pethran collab. 2003) (suite)		DAUNO HPLC LOD = 35 ng/L LOQ = 95,2 ng/L		Exposé < 35 ng/L	Exposé 0/237 (0 %) travailleurs 0/PDD (0 %) échantillons urinaires
		PT Analyse voltamétrique LOD = 1 ng/L LOQ = PDD		Exposé PDD	Exposé 35/237 (14,8 %) travailleurs • Cycle 1 = 12/87 (13,8 %) travailleurs • Cycle 2 = 111/81 (13,6 %) travailleurs • Cycle 3 = 12/69 (17,4 %) travailleurs
Wick et collab. ÉUA 2003	Exposé (7) • Pharmaciens (2) • ATP (3) • Infirmières (2) Non exposé (1)	CP HPLC-MS/MS LOD = PDD LOQ = PDD	<i>Décembre 2001 + 6 mois après implantation du système clos</i> Urine/24 h Recueil chaque fin de semaine (exposé/Non exposé) (2 échantillons/travailleur/j)	Exposé • Avant système clos • Min-Max : [$< \text{LOD}$ - $>1110 \text{ ng/L}$] • Après système clos < LOD Non exposé • Avant système clos < LOD • Après système clos < LOD	Exposé <i>Avant système clos</i> 5/7 (71,4 %) travailleurs • 2/2 (100 %) pharmaciens • 2/2 (100 %) infirmières • 1/3 (33,3 %) ATP 18/48 (37,5 %) échantillons urinaires • 6/16 (37,5 %) pharmaciens • 4/9 (44,4 %) infirmières • 8/23 (34,8 %) ATP <i>Après système clos</i> • 0/7 (0 %) travailleurs • 0/49 (0 %) échantillons urinaires Non exposé <i>Avant système clos</i> • 0/1 (0 %) travailleur • 0/4 (0 %) échantillons urinaires <i>Après système clos</i> • 0/1 (0 %) travailleur • 0/5 (0 %) échantillons urinaires

Tableau 1 – Revue de littérature des études présentant des résultats de dosages de médicaments dangereux dans les échantillons d'urine de travailleurs (suite)

Auteurs Pays Année	Population (n) Types de professionnels	Médicaments Méthode analytique LOD et LOQ	Collecte urinaire Période de collecte Type d'échantillon Mode de recueil	Résultats* Concentration des échantillons urinaires positifs	Résultats Proportion de prélèvements et/ou de travailleurs avec résultats positifs au médicament recherché Autres commentaires
Wick et collab. ÉUA 2003 (suite)		IF <i>HPLC-MS/MS</i> LOD = PDD LOQ = PDD		<p>Exposé</p> <ul style="list-style-type: none"> • Avant système clos Min-Max : [$< \text{LOD} - >1430 \text{ ng/L}$] • Après système clos $< \text{LOD}$ <p>Non exposé</p> <ul style="list-style-type: none"> • Avant système clos $< \text{LOD}$ • Après système clos $< \text{LOD}$ 	<p>Exposé</p> <ul style="list-style-type: none"> • Avant système clos 2/7 (28,6 %) travailleurs <ul style="list-style-type: none"> ◦ 1/2 (50 %) pharmaciens ◦ 1/3 (33,3 %) ATP 10/48 (20,8 %) échantillons urinaires <ul style="list-style-type: none"> ◦ 9/16 (56,3 %) pharmaciens ◦ 1/ 23 (4,3 %) ATP ◦ 0/9 (0 %) infirmières • Après système clos 0/7 (0 %) travailleurs 0/49 (0 %) échantillons urinaires <p>Non exposé</p> <ul style="list-style-type: none"> • Avant système clos 0/1 (0 %) travailleur 0/4 (0 %) échantillons urinaires • Après système clos 0/1 (0 %) travailleur 0/5 (0 %) échantillons urinaires
Cavallo et collab. Italie 2005	<p>Exposé (30)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATP (5) • Infirmières (25) <p>Non exposé (30)</p> <ul style="list-style-type: none"> • employés administratifs (30) 	FBAL <i>GC-MS</i> LOD = 0,018 µg/mL LOQ = PDD	<i>Période non décrite</i> Miction Recueil au début du quart de travail après 3 jours de travail (exposé/Non exposé)	<p>Exposé</p> <p>Intervalle échantillons positifs : 20-1140 µg/L</p>	<p>Exposé</p> <ul style="list-style-type: none"> 3/30 (10 %) travailleurs • 3/25 (12 %) infirmières <ul style="list-style-type: none"> ◦ 2/13 (15,4 %) infirmières d'hôpital de jour ◦ 1/12 (8,3 %) infirmière d'hospitalisation complète ◦ Taux urinaires les plus élevés pour infirmières d'hospitalisation de jour • 0/5 (0 %) ATP <p>Non exposé</p> <p>0/30 (0 %) travailleurs</p>

Tableau 1 – Revue de littérature des études présentant des résultats de dosages de médicaments dangereux dans les échantillons d'urine de travailleurs (suite)

Auteurs Pays Année	Population (n) Types de professionnels	Médicaments Méthode analytique LOD et LOQ	Collecte urinaire <i>Période de collecte</i> <i>Type d'échantillon</i> <i>Mode de recueil</i>	Résultats* Concentration des échantillons urinaires positifs	Résultats Proportion de prélèvements et/ou de travailleurs avec résultats positifs au médicament recherché Autres commentaires
Mason et collab. Royaume-Uni 2005	Exposé (PDD) • Pharmaciens (PDD) • ATP (PDD) Non exposé (PDD)	CP GC-MS LOD = 1nM LOQ = PDD	4 jours Miction Recueil avant et après quart de travail (exposé/Non exposé) (2 échantillons/travailleur/j)	Exposé < 1 nM	Exposé 0/PDD (0 %) travailleurs
		IF GC-MS LOD = 1 nM LOQ = PDD		Exposé < 1 nM	Exposé 0/PDD (0 %) travailleurs
		MTX Technique enzymatique LOD = 10 nM LOQ = PDD		Exposé < 10nM	Exposé 0/PDD (0 %) travailleurs
		PT ICP-MS LOD = 22 pM LOQ = PDD		Exposé • <i>Isolateur à pression +</i> Médiane [Min-Max] : 8,2 nmol/mol de créatinine [6-32,1 nmol/mol de créatinine] • <i>Isolateur à pression -</i> Médiane [Min-Max] : 23,2 nmol/mol de créatinine [6-82,4 nmol/mol de créatinine] Non exposé Médiane [Min-Max] : 1,3 nmol/mol de créatinine [>LOD-14,5 nmol/mol de créatinine]	Exposé PDD Non exposé PDD Les unités de LOD et des résultats différent
Barbieri et collab. Italie 2006	Exposé (PDD)	MTX HPLC-MS/MS LOD = 0,2 µg/L LOQ = 0,4 µg/L	Période non décrite Miction Recueil à la fin du quart de travail après exposition au MTX et/ou CP	Exposé Intervalle échantillons positifs : 0,4-0,58 µg/L	Exposé 2/30 (6,7 %) échantillons urinaires
		CP HPLC-MS/MS LOD = 0,04 µg/L LOQ = 0,08 µg/L		Exposé Intervalle échantillons positifs : 0,08-0,25 µg/L	Exposé 5/30 (16,7 %) échantillons urinaires

Tableau 1 – Revue de littérature des études présentant des résultats de dosages de médicaments dangereux dans les échantillons d'urine de travailleurs (suite)

Auteurs Pays Année	Population (n) Types de professionnels	Médicaments Méthode analytique LOD et LOQ	Collecte urinaire <i>Période de collecte</i> <i>Type d'échantillon</i> <i>Mode de recueil</i>	Résultats* Concentration des échantillons urinaires positifs	Résultats Proportion de prélèvements et/ou de travailleurs avec résultats positifs au médicament recherché Autres commentaires
Rubino et collab. Italie 2006	Exposé (PDD) • ATP (PDD) • Infirmières (PDD) Non exposé (PDD)	FBAL GC-MS LOD = 0,018 µg/mL LOQ = PDD	<i>Période non décrite</i> Miction Recueil à la fin du quart de travail entre 13 et 14 h (exposé/Non exposé)	Exposé Intervalle échantillons positifs : 0,02-1,15 µg/mL Non exposé < 0,018 µg/mL	Exposé 3/31 (9,7 %) échantillons urinaires Non exposé 0/PDD (0 %) travailleurs 0/33 (0 %) échantillons urinaires
Deschamps et collab. France 2007	Exposé (33) • Pharmaciens (PDD) • ATP (PDD) • Infirmières (PDD) Non exposé (PDD)	PT ICP-MS LOD = PDD LOQ = PDD	<i>Période non décrite</i> Type d'échantillon et mode de recueil non décrits (exposé/Non exposé)	Exposé Échantillon positif : 0,15 µg/L ou 0,63 µg/g de créatinine Non exposé < LOD	Exposé 1/33 (3 %) travailleurs Non exposé 0/PDD (0 %) travailleurs
Fransman et collab. Pays-Bas 2007	Exposé 1997 (26) • Infirmières (26) (14 infirmières travaillant en clinique externe et 12 dans une unité d'oncologie)	CP GC-MS/MS LOD = 0,1 ng/mL LOQ = PDD	Exposé 1997 <i>Collecte sur 2 à 6 jours de travail par infirmière soit 110 jours au total</i> Urine/24 h Recueil au début du quart de travail	Exposé 1997 Moyenne [Intervalle échantillons positifs] 170,8 ng/24 h [10-1250 ng/24 h] • 83,5 ng/24 h [10-395 ng/24 h] pour infirmières d'hospitalisation de jour d'oncologie ◦ 103,2 [20-395 ng/24 h] manipulant du CP ◦ 55,4 [10-100 ng/24 h] ne manipulant pas de CP • 269,8 [10-1250 ng/24 h] pour infirmières de service d'oncologie ◦ 293,6 [15-1250 ng/24 h] manipulant du CP ◦ 222,1 [10-707 ng/24 h] ne manipulant pas de CP	Exposé 1997 61/717 (8,5 %) échantillons urinaires

Tableau 1 – Revue de littérature des études présentant des résultats de dosages de médicaments dangereux dans les échantillons d'urine de travailleurs (suite)

Auteurs Pays Année	Population (n) Types de professionnels	Médicaments Méthode analytique LOD et LOQ	Collecte urinaire <i>Période de collecte</i> <i>Type d'échantillon</i> <i>Mode de recueil</i>	Résultats* Concentration des échantillons urinaires positifs	Résultats Proportion de prélèvements et/ou de travailleurs avec résultats positifs au médicament recherché Autres commentaires
Fransman et collab. Pays-Bas 2007 (suite)	Exposé 2000 (13) • Infirmières (13) (5 infirmières travaillant en clinique externe et 8 dans une unité d'oncologie) Comparaison du pourcentage d'échantillons urinaires positifs au CP entre 1997 et 2000		Exposé 2000 <i>Collecte sur 3 jours de travail par infirmière soit 39 jours au total</i> Urine/24 h Recueil au début du quart de travail	Exposé 2000 Moyenne [Intervalle échantillons positifs] 26,1 ng/24 h [14-45 ng/24 h] • 32,5 [20-40 ng/24 h] pour infirmières d'hospitalisation de jour d'oncologie ◦ 32,5 [25-40 ng/24 h] manipulant du CP ◦ 0 ng/24 h ne manipulant pas de CP • 23,6 [14-45 ng/24 h] pour infirmières de service d'oncologie ◦ 22 ng/24 h manipulant du CP (1 échantillon) ◦ 24,0 [14-45 ng/24 h] ne manipulant pas de CP	Exposé 2000 7/294 (2,4 %) échantillons urinaires Le pourcentage d'échantillons urinaires positifs a diminué d'un facteur 4 entre 1997 et 2000. (8,5 % vs 2,4 %); la concentration de CP dans les urines de 24 heures était 3 fois plus faible en 2000 (moyenne géométrique de 71,8 ng/24 h vs 24,1 ng/24 h) En ce qui concerne le pourcentage d'échantillons positifs au CP, il n'y a toutefois pas de différence significative entre les infirmières manipulant du CP et celles qui n'en manipulent pas. Enfin, notez que les hôpitaux et les personnes décrites dans les deux études ne sont pas paires ce qui limite la comparaison
Hedmer et collab. Suède 2007	Exposé (12) • Pharmaciens (PDD) • ATP (PDD) • Infirmières (PDD) • Autres (PDD)	CP HPLC-MS/MS LOD = 10 ng/ L LOQ = PDD	<i>Période non décrite</i> Miction Recueil avant et après le quart de travail	Exposé < 10 ng/ L	Exposé 0/22 (0 %) travailleurs 0/44 (0 %) échantillons urinaires
		IF HPLC-MS/MS LOD = 30 ng/L LOQ = PDD		Exposé < 30 ng/L	Exposé 0/22 (0 %) travailleurs 0/44 (0 %) échantillons urinaires

Tableau 1 – Revue de littérature des études présentant des résultats de dosages de médicaments dangereux dans les échantillons d'urine de travailleurs (suite)

Auteurs Pays Année	Population (n) Types de professionnels	Médicaments Méthode analytique LOD et LOQ	Collecte urinaire <i>Période de collecte</i> <i>Type d'échantillon</i> <i>Mode de recueil</i>	Résultats* Concentration des échantillons urinaires positifs	Résultats Proportion de prélèvements et/ou de travailleurs avec résultats positifs au médicament recherché Autres commentaires
Rekhadevi et collab. Inde 2007	Exposé (60) • Infirmières (60)	CP GC-MS LOD = 0,04 µg/L LOQ = 0,13 µg/L	<i>3 mois</i> Miction Recueil le matin avant début du 6 ^e jour consécutif de travail 6 personnes/semaines (1 échantillon/travailleur)	Exposé Moyenne ± écart-type : 0,44 ± 0,26 µg/mL Intervalle échantillons positifs : 0,08-0,9 µg/mL	Exposé 42/60 (70 %) travailleurs • 42/60 (70 %) infirmières Corrélation statistiquement significative entre la concentration urinaire en CP et l'âge des infirmières exposées.
Sottani et collab. Italie 2008	Exposé (20) • Pharmaciens (4) • ATP (10) • Infirmières (6)	CP HPLC-MS/MS LOD = PDD LLOQ = 0,2 µg/L	<i>Période non décrite</i> Miction Recueil au début et au-delà de 6h après le début du quart de travail	Exposé Échantillon positif : 0,22 µg/L	Exposé 1/20 (5 %) travailleurs • 1/10 (10 %) ATP 1/40 (2,5 %) échantillons urinaires • 1/20 (5 %) ATP
		IF HPLC-MS/MS LOD = PDD LOQ = 0,2 µg/L		Exposé < LOD	Exposé 0/20 (0 %) travailleurs 0/40 (0 %) échantillons urinaires
		DAUNO HPLC-MS/MS LOD = PDD LOQ = 0,15 µg/L		Exposé < LOD	Exposé 0/20 (0 %) travailleurs 0/40 (0 %) échantillons urinaires
		DOXO HPLC-MS/MS LOD = PDD LOQ = 0,3 µg/L		Exposé < LOD	Exposé 0/20 (0 %) travailleurs 0/20 (0 %) échantillons urinaires
		EPI HPLC-MS/MS LOD = PDD LOQ = 0,2 µg/L		Exposé Échantillon positif : 0,8 µg/L et 1,2 µg/L	Exposé 2/10 (20 %) ATP

Tableau 1 – Revue de littérature des études présentant des résultats de dosages de médicaments dangereux dans les échantillons d'urine de travailleurs (suite)

Auteurs Pays Année	Population (n) Types de professionnels	Médicaments Méthode analytique LOD et LOQ	Collecte urinaire Période de collecte Type d'échantillon Mode de recueil	Résultats* Concentration des échantillons urinaires positifs	Résultats Proportion de prélèvements et/ou de travailleurs avec résultats positifs au médicament recherché Autres commentaires
Yoshida et collab. Japon 2009	Exposé (6) • Pharmaciens (6)	CP GC-MS LOD = PDD LOQ = 0,1ng	<i>4 semaines soit 2 semaines avant et après mise en place du système clos, séparé par 2 semaines d'entraînement à la manipulation de ce système</i> Urine/24 h (1 à 4 échantillons/ travailleur/j)	Exposé <i>Avant système clos</i> Moyenne : 39 ng/jour Médiane : 12 ng/jour Min-Max : [< LOD-300 ng/jour] <i>Après système clos</i> Moyenne : 4.9 ng/jour Médiane : 2 .0 ng/jour Min-Max : [< LOD-43 ng/jour]	Exposé <i>Avant système clos</i> 5/6 (83,3 %) travailleurs • 5/6 (83,3 %) pharmaciens 7/13 (53,8 %) échantillons urinaires • 7/13 (53,8 %) pharmaciens <i>Après système clos</i> 5/6 (83,3 %) travailleurs • 5/6 (83,3 %) pharmaciens 11/14 (78,6 %) échantillons urinaires • 11/14 (78,6 %) pharmaciens
Connor et collab. ÉUA 2010	Exposé (68) • Pharmaciens (9) • ATP (8) • Infirmières (47) • Aides-soignants (4) Non exposé (53) • Pharmaciens (12) • ATP (2) • Infirmières (33) • Aides-soignants (6)	CP HPLC-MS/MS LOD = 0,015 ng/mL LOQ = PDD	<i>Période non décrite</i> Miction Recueil des mictions des 4 dernières heures du quart de travail et des 4 premières heures post quart de travail. (exposé/Non exposé) Réalisation de 2 groupes de mictions : groupe 1 = urines des 4 dernières heures du quart de travail et groupe 2 = urines des 4 premières heures post quart de travail (2 échantillons/ travailleur/jour)	Exposé Échantillons positifs : 0,043 ng/L et 0,79 ng/L]	Exposé 2/68 (2,9 %) travailleurs • 2/9 (22,2 %) pharmaciens
		PA HPLC-MS/MS LOD = 0,015 ng/mL LOQ = PDD		Non exposé < 0,015 ng/mL	Exposé Échantillon positif : 0,01 ng/L
				Non exposé < 0,015 ng/mL	Exposé 1/68 (1,5 %) travailleurs • 1/8 (12,5 %) ATP Non exposé 0/53 (0 %) travailleurs

Tableau 1 – Revue de littérature des études présentant des résultats de dosages de médicaments dangereux dans les échantillons d'urine de travailleurs (suite)

Auteurs Pays Année	Population (n) Types de professionnels	Médicaments Méthode analytique LOD et LOQ	Collecte urinaire <i>Période de collecte</i> <i>Type d'échantillon</i> <i>Mode de recueil</i>	Résultats* Concentration des échantillons urinaires positifs	Résultats Proportion de prélèvements et/ou de travailleurs avec résultats positifs au médicament recherché Autres commentaires
Maeda et collab. Japon 2010	Exposé (9) • Pharmaciens (7) • Infirmières (2)	CP <i>HPLC-MS/MS</i> LOD= 0,4 ng/mL LOQ = 0,4 ng/mL	<i>Période non décrite</i> 3 techniques d'échantillonnage : • Urine de 24 heures : 6 échantillons d'urine de 24 heures (1 pharmacien) après préparation de CP • Échantillons ponctuels d'urine 22 échantillons d'urine collectés de 6 à 10 heures et/ou de 20 à 24 heures après manipulation de CP (6 pharmaciens) • Échantillons ponctuels d'urine - 7 échantillons d'urine collectés après soins aux patients recevant du CP (2 infirmières)	Exposé < 0,4 ng/mL	Exposé 0/9 (0 %) travailleurs
		IF <i>HPLC-MS/MS</i> LOD= 0,4 ng/mL LOQ = 0,4 ng/mL		Exposé < 0,4 ng/mL	Exposé 0/9 (0 %) travailleurs
Ndaw et collab. France 2010	Exposé (19) • ATP (6) • Infirmières (5) • Aides-soignants (8)	FBAL <i>HPLC-MS/MS</i> LOD = PDD LOQ = 1 µg/L	<i>5 jours</i> Miction Recueil avant et après le quart de travail (2 échantillons/travailleur/j)	Exposé ATP : Intervalle échantillons positifs : 1,17-6,06 µg/L Infirmières : Intervalle échantillons positifs : 1,27-22,7 µg/L Aides-soignants : Intervalle échantillons positifs : 1,00-9,85 µg/L	Exposé 14/19 (73,7 %) travailleurs • 5/6 (83,3 %) ATP • 2/5 (40 %) infirmières • 7/8 (87,5 %) aides-soignants 35/121 (28,9 %) échantillons urinaires • 15/52 (28,8 %) ATP • 4/26 (15,4 %) infirmières • 16/43 (37,2 %) aides-soignants

Tableau 1 – Revue de littérature des études présentant des résultats de dosages de médicaments dangereux dans les échantillons d'urine de travailleurs (suite)

Auteurs Pays Année	Population (n) Types de professionnels	Médicaments Méthode analytique LOD et LOQ	Collecte urinaire Période de collecte Type d'échantillon Mode de recueil	Résultats* Concentration des échantillons urinaires positifs	Résultats Proportion de prélèvements et/ou de travailleurs avec résultats positifs au médicament recherché Autres commentaires
Pieri et collab. Italie 2010	Exposé (56) • Infirmières (56)	DOXO HPLC- FL LOD = 0,6 pg/µL LOQ = 1,1 pg/µL	<i>Période non décrite</i> Miction Recueil à la fin du quart de travail lorsque manipulation de médicaments anticancéreux (1 échantillon/travailleur/j de manipulation)	Exposé Échantillons positifs : 17,0 pg/µL et 33,9 pg/µL	Exposé 2/56 (3,6 %) travailleurs • 2/56 (3,6 %) infirmières
		EPI HPLC- FL LOD = 1,2 pg/µL LOQ = 2,0 pg/µL		Exposé Échantillons positifs : 42,0 pg/µL; 60,7 pg/µL; 72,6 pg/µL et 84,1 pg/µL]	
Sottani et collab. Italie 2010	Exposé (PDD) • ATP (PDD) • Infirmières (PDD) 1998-1999 (69) 2000-2001 (69) 2002-2003 (105) 2004-2005 (80) 2006-2007 (80)	CP HPLC-MS/MS LOD = 0,025 ng/mL (1998-2005) puis 0,005 ng/mL (2006-2007) LOQ = 0,2 ng/mL (1998-2004) puis 0,02 ng/mL (2004-2008)	<i>10 ans (1998-2008)</i> Miction Recueil au début et au-delà de 6 heures après le début du quart de travail Recueil des urines avant et après le quart de travail dans 5 hôpitaux	Exposé Médiane 1998-1999 : de < LOD à 1,722 ng/mL] Médiane 2000-2001 : de < LOD à 0,456 ng/mL Médiane 2002-2003 : < LOD Médiane 2004-2005 : < LOD Médiane 2006-2007 : < LOD	Exposé 1998/1999 : de 27 % à 80 % des travailleurs 2000/2001 : de 25 % à 35 % des travailleurs 2002/2003 : de 1 % à 12 % des travailleurs 2004/2005 : 0 % des travailleurs 2006/2007 : 0 % des travailleurs
		IF HPLC-MS/MS LOD = 0,025 ng/mL (1998-2005) puis 0,005 ng/mL (2006-2007) LOQ = 0,2 ng/mL (1998-2004) puis 0,02 ng/mL		Exposé Médiane 1998-1999 : de < LOD à 0,476 Médiane 2000-2001 : de < LOD à 0,0,025 ng/mL Médiane 2002-2003 : < LOD Médiane 2004-2005 : < LOD Médiane 2006-2007 : < LOD	

Tableau 1 – Revue de littérature des études présentant des résultats de dosages de médicaments dangereux dans les échantillons d'urine de travailleurs (suite)

Auteurs Pays Année	Population (n) Types de professionnels	Médicaments Méthode analytique LOD et LOQ	Collecte urinaire <i>Période de collecte</i> <i>Type d'échantillon</i> <i>Mode de recueil</i>	Résultats* Concentration des échantillons urinaires positifs	Résultats Proportion de prélèvements et/ou de travailleurs avec résultats positifs au médicament recherché Autres commentaires
Sottani et collab. Italie 2010 (suite)		DOXO HPLC-MS/MS (2002-2007) LOD = 0,02ng/mL LOQ = 0,1ng/mL		Exposé Médiane 2002/2003 : < LOD Médiane 2004-2005 : < LOD Médiane 2006-2007 : < LOD	Exposé 2004-2007 : 0 % des travailleurs
		EPI HPLC-MS/MS (2002-2007) LOD = 0,02ng/mL LOQ = 0,1ng/mL		Exposé Médiane 2002-2003 : < LOD Médiane 2004-2005 : < LOD Médiane 2006-2007 : < LOD	Exposé 2004-2007 : 0 % des travailleurs
Sugiura et collab. Japon 2011	Exposé (41) • ATP (PDD) • Infirmières (PDD) • Médecins (PDD)	CP GC-MS/MS LOD = 1 µg/L LOQ = PDD	<i>Période non décrite</i> Urine/24 h Recueil : volumes urinaires notifiés pour chaque miction puis additionnés pour obtenir un volume/24 h	Exposé Intervalle échantillons positifs : 2,7- 462,8 ng/24 h	Exposé 23/41 (56,1 %) travailleurs 90/276 (32,6 %) échantillons urinaires
Villarini et collab. Italie 2011	Exposé (40)	CP GC-MS LOD = 0,1 µg/L LOQ = PDD	<i>Période non décrite</i> Miction Recueil à la fin du quart de travail	Exposé Intervalle échantillons positifs : 0,1-1,2 µg/L	Exposé 8/40 (20 %) travailleurs • 7/40 (17,5 %) infirmières

Tableau 1 – Revue de littérature des études présentant des résultats de dosages de médicaments dangereux dans les échantillons d'urine de travailleurs (suite)

Auteurs Pays Année	Population (n) Types de professionnels	Médicaments Méthode analytique LOD et LOQ	Collecte urinaire <i>Période de collecte</i> <i>Type d'échantillon</i> <i>Mode de recueil</i>	Résultats* Concentration des échantillons urinaires positifs	Résultats Proportion de prélèvements et/ou de travailleurs avec résultats positifs au médicament recherché Autres commentaires
Konate et collab. France 2011	<p>Exposé (11)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmaciens (PDD) • ATP (PDD) • Infirmières (PDD) • Autres (PDD) (chirurgiens, anesthésistes, infirmières de bloc opératoire) <p>Non exposé (6)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeunes étudiants en médecine n'ayant eu aucun contact avec des cytotoxiques (6) 	<p>Oxaliplatine administré lors d'une chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale (CHIP) <i>ICP-MS</i> LOD = 1,5 ng/L LOQ = 5 ng/L</p>	<p><i>Période non décrite</i> Miction Recueil le matin (exposé/Non exposé) et en fin de journée (exposé)</p>	<p>Exposé avant CHIP Les 5 échantillons positifs étaient > LOD mais < LOQ</p> <p>Exposé après CHIP Les 3 échantillons positifs étaient > LOD mais < LOQ</p> <p>Non exposé Échantillon positif : 5,8 ng/L</p>	<p>Exposé avant CHIP 5/11 (45,4 %) travailleurs</p> <p>Exposé après CHIP 3/7 (42,9 %) travailleurs À noter 4/11 (36,4 %) travailleurs avec urines non disponibles</p> <p>Non exposé 1/6 (16,7 %) travailleurs</p>
Yoshida et collab. Japon 2011	<p>Exposé (17)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmaciens (17) 	<p>CP <i>GC-MS</i> LOD = PDD LOQ = 0,02 ng/mL</p> <p>PT <i>ICP-MS</i> LOD = PDD LOQ = 2ng/mL</p>	<p><i>Novembre 2008/Août 2009</i> Urine/24 h Recueil : volumes urinaires notifiés pour chaque miction puis additionnés pour obtenir un volume/24 h</p>	<p>Exposé Échantillons positifs : 6,7 ng/jour; 11 ng/jour; 52 ng/jour</p> <p>Exposé < LOD</p>	<p>Exposé 3/17 (17,6 %) travailleurs</p> <p>Exposé 0/17 (%) travailleurs</p>

Tableau 1 – Revue de littérature des études présentant des résultats de dosages de médicaments dangereux dans les échantillons d'urine de travailleurs (suite)

Auteurs Pays Année	Population (n) Types de professionnels	Médicaments Méthode analytique LOD et LOQ	Collecte urinaire <i>Période de collecte</i> <i>Type d'échantillon</i> <i>Mode de recueil</i>	Résultats* Concentration des échantillons urinaires positifs	Résultats Proportion de prélèvements et/ou de travailleurs avec résultats positifs au médicament recherché Autres commentaires
Sottani et collab. Italie 2012	Exposé (36) • ATP (11) • Infirmières (25)	CP HPLC-MS/MS LOD = PDD LOQ = 0,2 ng/mL	<i>Période non décrite</i> Miction Recueil au début et au-delà de 6 heures après le début du quart de travail	Exposé < LOD	Exposé 0/36 (0 %) travailleurs 0/100 (0 %) échantillons urinaires
		IF HPLC-MS/MS LOD = PDD LOQ = 0,2 ng/mL		Exposé < LOD	Exposé 0/36 (0 %) travailleurs 0/100 (0 %) échantillons urinaires
		Gemcitabine HPLC-MS/MS LOD = PDD LOQ = 0,2 ng/mL		Exposé < LOD	Exposé 0/36 (0 %) travailleurs 0/100 (0 %) échantillons urinaires

Légende : PDD = Pas de données; ATP = Assistants techniques en pharmacie; CP = cyclophosphamide; IF = ifosfamide; PA = paclitaxel; MTX = méthotrexate; FBAL = α -fluoro- β -alanine, métabolite du 5-fluorouracil; DOXO = doxorubicine; EPI = épirubicine; IDA = idarubicine; DAUNO = daunorubicine; PT = platine; LOD = limite de détection, telle que rapportée par les auteurs, LOQ = limite de quantification, telle que rapportée par les auteurs; PDD = Pas de données

* Les résultats sont présentés selon ce qui est disponible dans l'article original. Certains auteurs présentent le min-max en incluant les résultats sous la LOD. Lorsque les auteurs présentent uniquement la valeur minimum des prélèvements positifs, le résultat est nommé « intervalle échantillons positifs ».

