

SURVEILLANCE BIOLOGIQUE

INTERPRÉTATION DES NIVEAUX DE CONTAMINATION EN MÉDICAMENTS DANGEREUX

Introduction

Depuis la publication de l'alerte du National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) en 2004, l'Association pour la santé et la sécurité au travail du secteur des affaires sociales (ASSTSAS) a mis sur pied un comité sur les médicaments dangereux ⁽¹⁾. Ce comité s'est réuni à plusieurs reprises en 2006 et fera paraître un guide de prévention sur les médicaments dangereux en établissement de santé au début de 2007.

On doit souligner, parmi les initiatives de ce comité, la collaboration avec l'Institut national de santé publique (INSPQ), par l'entremise du laboratoire de toxicologie (CTQ). Cette collaboration a permis le développement d'une méthode analytique performante pour quantifier le niveau de traces de 3 médicaments dangereux (cyclophosphamide, ifosfamide, méthotrexate) dans l'environnement. Le fluorouracile (5-FU) sera ajouté à cette liste au cours de l'année 2007.

Le guide de l'ASSTSAS comporte notamment des recommandations en ce qui concerne la surveillance environnementale suggérée dans les établissements de santé du Québec.

Utilité de la surveillance environnementale

L'adoption de pratiques sécuritaires pour gérer et manipuler des médicaments dangereux contribue à réduire l'exposition des travailleurs. Toutefois, plusieurs chercheurs ont démontré qu'on pouvait retrouver des concentrations de divers

médicaments dangereux dans l'urine des personnes qui préparent ou administrent ces médicaments. Les conséquences d'une exposition professionnelle sont difficiles à documenter et les résultats des études sont inconstants parce que les aménagements et les méthodes de travail changent constamment. Ces disparités ne doivent pas décourager les établissements de mettre en place un programme de surveillance environnementale et les organismes de santé et sécurité de proposer des seuils maximaux de contamination. On rapporte des effets génotoxiques, des effets sur la reproduction telle la mortalité fœtale, des anomalies congénitales et de l'infertilité. Une revue systématique récente de l'impact des médicaments dangereux sur la santé, réalisée au moyen d'une méta-analyse, n'objective cependant qu'une légère augmentation du risque d'avortements spontanés (OR 1,46 IC 1.11-1.92) chez les travailleuses exposées ^(2, 3). Cette revue ne permet cependant pas de conclure à propos des malformations, des cancers ou des problèmes aigus de santé, car le nombre et la taille des études incluses dans l'analyse sont trop limités.

La surveillance environnementale permet d'évaluer et de mesurer la contamination microbienne et de se préoccuper de la contamination chimique par la présence de traces de médicaments dangereux. Les mécanismes de prévention et les pratiques sécuritaires doivent éliminer ou réduire le plus possible la contamination des surfaces de travail et des contenants. Peut-on éliminer les traces de médicaments dangereux dans un environnement de travail ? De nom-

breuses études démontrent la présence de traces malgré le renforcement des bonnes pratiques de préparation. Compte tenu des effets possibles sur la santé, de l'environnement légal (p.ex. *Loi sur la santé et la sécurité du travail*) et des bonnes pratiques de travail, il est utile de connaître le niveau de contamination environnementale et de chercher à le réduire autant qu'il est techniquement possible de le faire. Des auteurs utilisent l'appellation ALARA, c.-à-d. *as low as reasonably achievable* ⁽⁴⁾. Bien qu'aucun niveau acceptable de traces de médicaments dangereux dans l'environnement ne soit actuellement déterminé par les organismes de santé et de sécurité du travail, une veille scientifique des publications sur le sujet s'impose. À titre d'exemple, la mise à jour proposée par le United States Pharmacopeia (USP) en août 2006 (la version officielle sera publiée en 2007 à l'adresse <http://www.usp.org/USPNF/publication.html>) discute d'un seuil maximal acceptable de 1 ng/cm² pour le cyclophosphamide.

Revue de la littérature scientifique récente

Dans cette perspective, nous avons recensé les niveaux de contamination documentés dans la littérature en tenant compte de la surface échantillonnée et de la quantité détectée. On doit interpréter ces valeurs avec prudence, sachant que la capacité de quantifier est influencée par de nombreux facteurs : ⁽⁵⁾

- méthode analytique, y compris la capacité d'extraction
- nature du support/tissu pour échantillonner

Bulletin d'Information Toxicologique

- taille et porosité de la surface échantillonnée
- niveau de bruit
- niveau d'activités
- niveau d'humidité et température ambiante
- niveau d'entretien
- stabilité des échantillons
- biais d'observation (c.-à-d. le respect de la politique d'entretien et des politiques et procédures peut être influencé par le fait que le personnel est informé de mesures de surveillance)

Le tableau 1 présente un profil synthèse de notre recension des principales études publiées à ce jour au sujet de la surveillance environnementale, biologique et médicale. On peut consulter le site web de l'ASSTSAS (<http://www.asstsas.qc.ca>), qui présente une

version électronique du bulletin et de la bibliographie avec hyperliens, ainsi que le site web du Centre de toxicologie du Québec (<http://www.ctq.qc.ca/bulletin.html>) et celui de l'INSPQ (<http://www.inspq.qc.ca>). L'ASSTSAS proposera une mise à jour annuelle de ces références.

On se préoccupe davantage des infrastructures et des précautions inhérentes à la manipulation de médicaments dangereux en pharmacie depuis plusieurs années, comme en témoignent notamment la publication de lignes directrices par des associations pharmaceutiques, le recours à des enceintes de préparation de médicaments de type ISO-5 dans des salles dédiées et le contenu du programme de formation des pharmaciens et des assistants techniques.

Ainsi, la plupart des études sont menées dans les départements de pharmacie. Il ne faut toutefois pas sous-estimer la contamination qui peut exister dans les unités de soins, les cliniques externes et les autres sites de contamination potentielle.

En complément à la démarche de l'ASSTSAS, le tableau 2 présente un profil de la contamination de surface par site de prélèvement pour les 4 médicaments cytotoxiques qui peuvent actuellement ou pourront bientôt être quantifiés par l'INSPQ. Ce profil peut aider à mettre en contexte les résultats obtenus pour des prélèvements effectués au Québec. Il est important de préciser que des auteurs rapportent le niveau de traces en unité de poids/unité de volume plutôt qu'en unité de poids/unité de surface. Bien que les valeurs

Tableau 1.
PROFIL SYNTHÈSE DES PRINCIPALES ÉTUDES PUBLIÉES À CE JOUR
CONCERNANT LA SURVEILLANCE ENVIRONNEMENTALE, BIOLOGIQUE ET MÉDICALE

Thèmes	Nombre d'études recensées au 31-12-2006	Commentaires	Références
Surveillance environnementale			
Contamination de surface	34	Il existe davantage de données sur la surveillance environnementale que biologique et médicale ; l'ensemble de ces études démontre qu'il existe une contamination non négligeable des produits provenant de manufacturiers, des surfaces de travail principalement à la pharmacie, mais aussi sur les unités de soins	(5-37)
Contamination de l'air	11		(7, 10, 11, 13, 18, 21, 22, 24, 25, 27, 38)
Contamination extérieure des fioles de médicaments	5		(12, 20, 39-41)
Impact de technique de nettoyage	4		(6, 42-44)
Surveillance biologique			
Test d'urine	24	Il existe moins de données sur la surveillance biologique ; l'ensemble de ces études démontre qu'il n'y a pas encore de méthode standardisée de monitoring (c.-à-d. mesure de contaminants dans l'urine c. mesure de marqueurs biologiques non spécifiques)	(4, 7, 10, 11, 13, 16, 18, 21, 38, 45-54)
Autres	7		(24, 27, 28, 55, 56)
Surveillance médicale			
Impact sur la reproduction	6	Il existe peu de données sur la surveillance médicale ; l'ensemble des études ne permet pas de conclure à un lien de causalité pour la plupart des marqueurs de résultats.	(2, 3, 61-64)
Impact sur cancer à long terme	4		(3, 21, 62, 65)
Autres effets	2		(66, 67)

Bulletin d'Information Toxicologique

détectées soient comprises entre 0 et 3834 ng/cm², 30 des 67 valeurs rapportées se situent sous la barre des 1 ng/cm².

Prenons l'exemple de l'analyse d'un tissu imbibé par l'équivalent de 10 ml de réactif et utilisé pour échantillonner une surface de 20 x 30 cm (600 cm²) conta-

minée par des traces de cyclophosphamide. Si l'analyse de ce tissu donne un résultat de contamination de 600 ng/ml de cyclophosphamide, il est équivalent de dire que la contamination est de 10 ng/cm². Il est à noter que les résultats proviennent de différentes méthodes de dosage, notamment la chromatographie gazeuse couplée à la spectro-

métrie de masse (GC-MS), la chromatographie liquide haute performance couplée à la détection par ultra-violet (HPLC-UV), etc.

Comme il n'existe pas de seuil acceptable de traces de médicaments dangereux, on doit interpréter ces résultats avec beaucoup de prudence. À preuve,

Tableau 2.
PROFIL DE CONTAMINATION DE SURFACE PAR SITE DE PRÉLÈVEMENT
POUR 4 MÉDICAMENTS CYTOTOXIQUES SELON LA DOCUMENTATION SCIENTIFIQUE

Sites de prélèvement	Cyclophosphamide	Ifosfamide	Méthotrexate	5-fluorouracile
Surface de travail de la hotte ou de l'isolateur (ng/cm ²)	ND-160 ⁽¹¹⁾		ND-633 ⁽¹¹⁾	ND-62 ⁽¹¹⁾
	0,01-12,19 ⁽³⁵⁾	ND-0,6 ⁽³⁵⁾		ND-32,18 ⁽³⁵⁾
	ND-0,1 ⁽¹³⁾		ND ⁽¹³⁾	ND-0,5 ⁽¹³⁾
	14-3 834 ⁽⁷⁾	ND-552 ⁽⁷⁾		
	ND-0,02 ⁽¹⁴⁾			
	0,78-6,55 ⁽¹⁵⁾	ND-0,85 ⁽¹⁵⁾	ND-8,61 ⁽¹⁵⁾	17,13-83,11 ⁽¹⁵⁾
	0,051-10,744 ⁽¹⁶⁾			
	0,15-11,9 ⁽³⁷⁾	ND-108 ⁽³⁷⁾		ND-187,8 ⁽³⁴⁾ 0,01-6,49 ⁽³⁷⁾
Grille frontale de la hotte (ng/cm ²)	65,66 ⁽³⁵⁾	459,04 ⁽³⁵⁾		208,59 ⁽³⁵⁾
	0,071-5,909 ⁽¹⁶⁾			
				ND-8,7 ⁽³⁴⁾
Sol devant la hotte ou dans la salle de préparation (ng/cm ²)	ND-0,26 ⁽¹¹⁾		ND ⁽¹¹⁾	4,8-23,6 ⁽¹¹⁾
	0,01-3,16 ⁽³⁵⁾	ND-4,44 ⁽³⁵⁾		ND-40,82 ⁽³⁵⁾
	ND ⁽¹³⁾		ND ⁽¹³⁾	ND- 3,1 ⁽¹³⁾
	0,5-425 ⁽⁷⁾	0,02-156 ⁽⁷⁾		
	ND-0,095 ⁽¹⁷⁾	ND-0,318 ⁽¹⁷⁾		X-0,123 ⁽¹⁷⁾
	ND-0,03 ⁽¹⁵⁾	ND-0,26 ⁽¹⁵⁾	ND ⁽¹⁵⁾	ND ⁽¹⁵⁾
	0,008-4,473 ⁽¹⁶⁾			
	0,0625-0,1596 ⁽¹⁰⁾	ND-0,1503 ⁽¹⁰⁾	0,0020-0,0131 ⁽¹⁰⁾	
	1,45-32,0 ⁽³⁷⁾	0,19-11,4 ⁽³⁷⁾		ND-0,32 ⁽³⁴⁾ 0,56-7,96 ⁽³⁷⁾
Comptoir (ng/cm ²)	2,5-50 ⁽⁷⁾	0,1-0,3 ⁽⁷⁾		
	ND-0,218 ⁽¹⁷⁾	ND-0,013 ⁽¹⁷⁾		ND-1,208 ⁽¹⁷⁾
	ND ⁽¹⁵⁾	ND ⁽¹⁵⁾	ND ⁽¹⁵⁾	ND ⁽¹⁵⁾
	0,006-0,210 ⁽¹⁶⁾			
	0,03-4,58 ⁽³⁷⁾	0,01-0,81 ⁽³⁷⁾		0,01-2,55 ⁽³⁷⁾
Fenêtre/poignée du réfrigérateur (ng/cm ²)	7,6-23 ⁽⁷⁾	38-506 ⁽⁷⁾		

ND : non détectable
X : non précisé mais détectable

le rapport d'analyse proposé par l'INSPQ comporte une mise en garde à cet effet : « Ce rapport indique la présence/absence ainsi que la quantité de médicaments dangereux [nom de la substance mesurée] décelés pour un site de prélèvement donné dans votre établissement, à partir du protocole de prélèvement pour l'analyse des antinéoplasiques sur les surfaces en milieu hospitalier de l'INSPQ. On doit interpréter avec prudence ces résultats. L'absence de traces ne signifie pas l'absence de contamination environnementale à plus large échelle, compte tenu qu'il s'agit d'un échantillon aléatoire à temps donné. La présence de traces ne signifie pas une contamination environnementale à large échelle, pour les mêmes raisons. En présence de traces, il est recommandé de réviser les pratiques visées par le site échantillonné et de procéder à un entretien adéquat ».

Recommandations de l'ASSTSAS

Le guide sur les médicaments dangereux en établissement de santé de l'ASSTSAS comporte un chapitre sur la surveillance médicale, biologique et environnementale. Avec sa permission, nous reproduisons les recommandations préliminaires qui concernent la surveillance environnementale. Les recommandations définitives ne seront publiées qu'en février 2007.

15.4.2.1 - Chaque établissement devrait prévoir des activités régulières de surveillance de l'environnement et des activités de travail. Un programme de surveillance environnementale devrait permettre de vérifier périodiquement l'état de contamination des surfaces de travail au sein de l'établissement. Une évaluation devrait précéder le début de l'application des mesures de prévention proposées dans le guide de l'ASSTSAS et une autre évaluation devrait suivre leur implantation. Par la suite, une évaluation

devrait être faite annuellement et lors de changements importants au niveau des aménagements (ex. : changement d'enceintes de préparation) ou des pratiques (ex. : nouvelles techniques de préparation ou d'administration, nouveau protocole d'entretien). Le guide propose des sites de mesures, tant au département de pharmacie que sur les unités de soins ou en cliniques externes.

15.4.2.2 - On peut mesurer l'état de contamination au département de pharmacie à partir des sites suggérés suivants :

- zone de réception et déballage (table de déballage, surface extérieure de contenants provenant de manufacturiers, plancher, etc.)
- zone d'entreposage (table de travail, tablettes pour entreposage, chariot, etc.)
- zone de préparation (surface de travail de l'enceinte, grille avant de la surface de travail de l'enceinte, plancher devant la hotte, fenêtre externe de l'enceinte de préparation, comptoir de vérification contenant contenu, porte du réfrigérateur, plancher sous la chaise de l'assistant-technique, extérieur des sacs de médicaments, intérieur des boîtes de transport, etc.)
- Bien qu'il n'existe pas de nombre minimal de sites recommandé, nous pensons qu'un échantillon d'au moins 6 sites de prélèvement soit suffisant. Les sites de mesure et la périodicité de vérification sont fixés en tenant compte des résultats obtenus et de la fréquence des tâches effectuées

15.4.2.3 - On peut mesurer l'état de contamination sur les unités de soins et dans les cliniques externes à partir des sites suggérés suivants :

- zone d'administration (tubulures, plancher près des lieux d'administration, téléphone, poignée de porte, mur où les blouses sont suspendues lorsqu'on décide de les réutiliser, comp-

toir utilisé pour l'amorce des tubulures de médicaments dangereux, plancher près des fauteuils/civières pour l'administration de médicaments dangereux, bras de fauteuils, plancher près des poubelles de médicaments dangereux, etc.)

- autres zones (salle d'attente pour patients, chambres de patients, zone d'entreposage des déchets de médicaments dangereux, zone de rangement pour matériel de l'entretien sanitaire, etc.) Les sites de mesure et la périodicité de vérification sont fixés en tenant compte des résultats obtenus et de la fréquence des tâches effectuées

15.4.2.4 - On doit tenir un registre des résultats ; les résultats positifs doivent être discutés au comité sur les médicaments dangereux afin de modifier, si nécessaire, le programme de prévention.

Développements réalisés au laboratoire de Toxicologie (CTQ) pour réaliser la surveillance environnementale.

Le CTQ a mis au point une méthode analytique très sensible pour quantifier les teneurs de 3 médicaments dangereux sur les surfaces de travail. Cette méthode fait appel à la technique de HPLC-MS-MS et permet de couvrir le domaine de concentrations compris entre 0,02 et 2000 ng/cm². Le laboratoire a également rédigé un protocole de prélèvement des médicaments dangereux sur les surfaces de travail et a validé ce protocole sur des surfaces artificielles au laboratoire. Par la suite, une étude pilote a été réalisée dans plusieurs hôpitaux pour valider ces méthodes. Le CTQ a été mandaté par l'ASSTSAS pour préparer le matériel requis pour collecter les prélèvements de surface et se chargera de le faire parvenir aux établissements qui en feront la demande. Les analyses seront

ensuite effectuées au CTQ, à un coût raisonnable pour les établissements de santé.

CONCLUSION

La surveillance environnementale peut contribuer à réduire l'exposition des travailleurs lorsqu'elle est exercée de façon responsable. Une veille électronique de la documentation s'impose pour aider les professionnels de la santé et de la sécurité au travail à informer adéquatement les professionnels (infirmiers, médecins, assistants-techniques, pharmaciens, commis).

Références

1. National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH Alert. Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. Disponible à l'adresse : <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>. Consulté le 12 octobre 2005.
2. Valanis B, Vollmer WM, Steele P. Occupational exposure to antineoplastic agents: self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med.* 1999 Aug;41(8):632-8.
3. Dranitsaris G, Johnston M, Poirier S, Schueller T, Milliken D, Green E, Zanke B. Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of the literature. *J Oncol Pharm Pract.* 2005 Jun;11(2):69-78.
4. Turci R, Sottani C, Schierl R, Minoia C. Validation protocol and analytical quality in biological monitoring of occupational exposure to antineoplastic drugs. *Toxicol Lett.* 2006 Apr 10;162(2-3):256-62.
5. Hedmer M, Jonsson BA, Nygren O. Development and validation of methods for environmental monitoring of cyclophosphamide in workplaces. *J Environ Monit.* 2004 Dec;6(12):979-84.
6. Acampora A, Castiglia L, Miraglia N, Pieri M, Soave C, Liotti F, Sannolo N. A case study: surface contamination of cyclophosphamide due to working practices and cleaning procedures in two Italian hospitals. *Ann Occup Hyg.* 2005 Oct;49(7):611-8.
7. 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.
8. Nygren O. Wipe sampling as a tool for monitoring aerosol deposition in workplaces. *J Environ Monit.* 2006 Jan;8(1):49-52.
9. Sabatini L, Barbieri A, Tosi M, Violante FS. A new high-performance liquid chromatographic/electrospray ionization tandem mass spectrometric method for the simultaneous determination of cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil as markers of surface contamination for occupational exposure monitoring. *J Mass Spectrom.* 2005 May;40(5):669-74.
10. 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.
11. Sessink PJ, Anzion RB, Van den Broek PH, Bos RP. Detection of contamination with antineoplastic agents in a hospital pharmacy department. *Pharm Weekbl Sci.* 1992 Feb 21;14(1):16-22.
12. Connor TH, Sessink PJ, Harrison BR, Pretty JR, Peters BG, Alfaro RM, Bilos A, Beckmann G, Bing MR, Anderson LM, Dechristoforo R. Surface contamination of chemotherapy drug vials and evaluation of new vial-cleaning techniques: results of three studies. *Am J Health Syst Pharm.* 2005 Mar 1;62(5):475-84.
13. Sessink PJ, Boer KA, Scheefhals AP, Anzion RB, Bos RP. Occupational exposure to antineoplastic 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):105-112.
14. Schulz H, Bigelow S, Dobish R, Chambers CR. Antineoplastic agent workplace contamination study: the Alberta Cancer Board Pharmacy perspective. *J Oncol Pharm Pract.* 2005 Sep;11(3):101-9.
15. Crauste-Manciet S, Sessink PJ, Ferrari S, Jomier JY, Brossard D. Environmental contamination with cytotoxic drugs in healthcare using positive air pressure isolators. *Ann Occup Hyg.* 2005 Oct;49(7):619-28.
16. Vandebroucke J, Robays H. How to protect environment and employees against cytotoxic agents, the UZ Ghent experience. *J Oncol Pharm Pract.* 2001;6(4):146-152.
17. Schmaus G, Schierl R, Funck S. Monitoring surface contamination by antineoplastic drugs using gas chromatography-mass spectrometry and voltammetry. *Am J Health Syst Pharm.* 2002 May 15;59(10):956-61. Erratum in: *Am J Health Syst Pharm.* 2002 Jul 15;59(14):1320.
18. Turci R, Sottani C, Spagnoli G, Minoia C. Biological and environmental monitoring of hospital personnel ex-

- posed to antineoplastic agents: a review of analytical methods. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2003 Jun 15;789(2):169-209.
19. Floridia L, Pietropaolo AM, Tavazani M, Rubino FM, Colombi A. High-performance liquid chromatography of methotrexate for environmental monitoring of surface contamination in hospital departments and assessment of occupational exposure. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 1999 Apr 16;726(1-2):95-103.
20. Hedmer M, Georgiadi A, Bremberg ER, Jonsson BA, Eksborg S. Surface contamination of cyclophosphamide packaging and surface contamination with antineoplastic drugs in a hospital pharmacy in Sweden. *Ann Occup Hyg.* 2005 Oct;49(7):629-37.
21. Sessink PJ, Bos RP. Drugs hazardous to healthcare workers. Evaluation of methods for monitoring occupational exposure to cytostatic drugs. *Drug Saf.* 1999 Apr;20(4):347-59.
22. Kromhout H, Hoek F, Uitterhoeve R, Huijbers R, Overmars RF, Anzion R, Vermeulen R. Postulating a dermal pathway for exposure to anti-neoplastic drugs among hospital workers. Applying a conceptual model to the results of three workplace surveys. *Ann Occup Hyg.* 2000 Oct;44(7):551-60.
23. Larson RR, Khazaeli MB, Dillon HK. Monitoring method for surface contamination caused by selected antineoplastic agents. *Am J Health Syst Pharm.* 2002 Feb 1;59(3):270-7.
24. Baker ES, Connor TH. Monitoring occupational exposure to cancer chemotherapy drugs. *Am J Health Syst Pharm.* 1996 Nov 15;53(22):2713-23.
25. McDevitt JJ, Lees PS, McDiarmid MA. Exposure of hospital pharmacists and nurses to antineoplastic agents. *J Occup Med.* 1993 Jan;35(1):57-60.
26. Maydl A, Schierl R, Nowak D. Kontaminationen mit zytostatika auf stationen in krankenhäusern. *Krankenhauspharmazie.* 2005;26:391-397.
27. 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.
28. Labuhn K, Valanis B, Schoeny R, Loveday K, Vollmer WM. Nurses' and pharmacists' exposure to antineoplastic drugs: findings from industrial hygiene scans and urine mutagenicity tests. *Cancer Nurs.* 1998 Apr;21(2):79-89.
29. Van Raalte J, Rice C, Moss CE. Visible-light system for detecting doxorubicin contamination on skin and surfaces. *Am J Hosp Pharm.* 1990 May;47(5):1067-74.
30. Bussièrès J, Sessink PJ, Prot-Labarthe S, Larocque D. Évaluation de l'exposition professionnelle aux antinéoplasiques dans une unité de pharmacie hospitalière. *Archives des Maladies Professionnelles* 2006;67(6) :880-88.
31. Bussièrès J, Théorêt Y, Prot-Labarthe S, Larocque D. A one year pilot study to monitor surface contamination by methotrexate in a hematology pharmacy satellite. Accepted pour publication par *American Journal of Health System Pharmacy.*
32. Gilles L, Favier B, Lombard I, Ardiet C, Boufercha R, Catros F, Eppling I, Fourmaintraux D, Gondran C, Merle JL, Pelletier A, Roussel A. Médicaments cytotoxiques: Évaluation de l'impact de la purge des lignes de perfusion sur l'exposition du personnel infirmier. *Archiv Mal Prof.* 2004;65(1):9-17.
33. Harrison BR, Peters BG, Bing MR. Comparison of surface contamination with cyclophosphamide and fluorouracil using a closed-system drug transfer device versus standard preparation techniques. *Am J Health Syst Pharm.* 2006 Sep 15;63(18):1736-44.
34. Favier B, Rull F, Bertucat H, Pivot C, Leboucher G, Charléty D, Dubois V, Veyre MC, Ardiet C, Latour JF. . Évaluation de la contamination de l'environnement matériel et humain par le 5-fluorouracile lors de la manipulation en unités de reconstitution des chimiothérapies. *J Pharm Clin.* 2001;20(3):157-162.
35. Connor TH, Anderson RW, Sessink PJ, Broadfield L, Power LA. Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States. *Am J Health Syst Pharm.* 1999 Jul 15;56(14):1427-32.
36. Wick C, Slawson MH, Jorgenson JA, Tyler LS. Using a closed-system protective device to reduce personnel exposure to antineoplastic agents. *Am J Health Syst Pharm.* 2003 Nov 5;60(22):2314-20.
37. Connor TH, Anderson RW, Sessink PJ, Spivey SM. Effectiveness of a closed-system device in containing surface contamination with cyclophosphamide and ifosfamide in an i.v. admixture area. *Am J Health Syst Pharm.* 2002 Jan 1;59(1):68-72.
38. 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.
39. Favier B, Gilles L, Ardiet CL, Latour JF. External contamination of vials containing cytotoxic agents supplied by pharmaceutical manufacturers. *J Oncol Pharm Pract.* 2003 Mar;9:15-20.
40. Mason HJ, Morton J, Garfitt SJ, Iqbal S, Jones K. Cytotoxic drug contamination on the outside of vials delivered to a hospital pharmacy. *Ann Occup*

- Hyg. 2003 Nov;47(8):681-5.
41. Nygren O, Gustavsson B, Strom L, Friberg A. Cisplatin contamination observed on the outside of drug vials. *Ann Occup Hyg.* 2002 Aug;46(6):555-7.
42. Mateu J, Franco M, Buisan MJ, Alzamora M. Spilled hazardous drugs: the need of an inactivation method. *Ann Pharmacother.* 1996 Jan;30(1):85-6.
43. Hansel S, Castegnaro M, Sportouch MH, De Meo M, Milhavet JC, Laget M, Dumenil G. Chemical degradation of wastes of antineoplastic agents: cyclophosphamide, ifosfamide and melphalan. *Int Arch Occup Environ Health.* 1997;69(2):109-14.
44. Roberts S, Khammo N, McDonnell G, Sewell GJ. Studies on the decontamination of surfaces exposed to cytotoxic drugs in chemotherapy workstations. *J Oncol Pharm Pract.* 2006 Jun;12(2):95-104.
45. 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.
46. 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.
47. Hongping D, Jianlin L, Meibian Z, Wei W, Lifan J, Shijie C, Wei Z, Baohong W, Jiliang H. Detecting the cytogenetic effects in workers occupationally exposed to vincristine with four genetic tests. *Mutat Res.* 2006 Jul 25;599(1-2):152-9.
48. Rubino FM, Verduci C, Buratti M, Fustinoni S, Campo L, Omodeo-Sale 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.
49. DeMeo MP, Merono S, DeBaille AD, Botta A, Laget M, Guiraud H, Dumenil G. Monitoring exposure of hospital personnel handling cytostatic drugs and contaminated materials. *Int Arch Occup Environ Health.* 1995;66(6):363-8.
50. Falck K, Grohn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti LR. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet.* 1979 Jun 9;1(8128):1250-1.
51. Ensslin AS, Pethran A, Schierl R, Fruhmman G. Urinary platinum in hospital personnel occupationally exposed to platinum-containing antineoplastic drugs. *Int Arch Occup Environ Health.* 1994;65(5):339-42.
52. Hirst M, Tse S, Mills DG, Levin L, White DF. Occupational exposure to cyclophosphamide. *Lancet.* 1984 Jan 28;1(8370):186-8.
53. Bos RP, Leenaars AO, Theuws JL, Henderson PT. Mutagenicity of urine from nurses handling cytostatic drugs, influence of smoking. *Int Arch Occup Environ Health.* 1982;50(4):359-69.
54. Sessink PJ, Cerna M, Rossner P, Pastorkova A, Bavarova H, Frankova 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.
55. Ensslin AS, Stoll Y, Pethran A, Pfaller A, Rommelt H, Fruhmman 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.
56. 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.
57. Ursini CL, Cavallo D, Colombi A, Giglio M, Marinaccio A, Iavicoli S. Evaluation of early DNA damage in healthcare workers handling antineoplastic drugs. *Int Arch Occup Environ Health.* 2006 Nov;80(2):134-40.
58. 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.
59. Fransman W, Vermeulen R, Kromhout H. Occupational dermal exposure to cyclophosphamide in Dutch hospitals: a pilot study. *Ann Occup Hyg.* 2004 Apr;48(3):237-44.
60. Fransman W, Vermeulen R, Kromhout H. Dermal exposure to cyclophosphamide in hospitals during preparation, nursing and cleaning activities. *Int Arch Occup Environ Health.* 2005 Jun;78(5):403-12.
61. Valanis B, Vollmer W, Labuhn K, Glass A. Occupational exposure to antineoplastic agents and self-reported infertility among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med.* 1997 Jun;39(6):574-80.
62. Skov T, Maarup B, Olsen J, Rorth M, Winthereik H, Lynge E. Leukaemia and reproductive outcome among nurses

Bulletin d'Information Toxicologique

handling antineoplastic drugs. *Br J Ind Med.* 1992 Dec;49(12):855-61.

63. Selevan SG, Lindbohm ML, Hornung RW, Hemminki K. A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses. *N Engl J Med.* 1985 Nov 7;313(19):1173-8.

64. Hemminki K, Kyyronen P, Lindbohm ML. Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *J Epidemiol Community Health.* 1985 Jun;39(2):141-7.

65. Sessink PJ, Kroese ED, van Kranen HJ, Bos RP. Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide. *Int Arch Occup Environ Health.* 1995;67(5):317-23.

66. Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT, Glass AG. Association of antineoplastic drug handling with acute adverse effects in pharmacy personnel. *Am J Hosp Pharm.* 1993 Mar;50(3):455-62.

67. McDiarmid MA. Medical surveillance for antineoplastic-drug handlers. *Am J Hosp Pharm.* 1990 May;47(5):1061-6.

Jean-François Bussi eres
Pharmacien
C.H. Ste-Justine

Michel Lefebvre
Biochimiste clinique
Toxicologie humaine – INSPQ

Claude Gallant
Conseiller
ASSTSAS

Sonia Prot-Labarthe
Pharmacienne
C.H. Ste-Justine

Lyse Lefebvre
Pharmacienne
Toxicologie humaine – INSPQ

Bulletin d'Information Toxicologique

Le Bulletin d'Information Toxicologique est publié conjointement par le Centre de toxicologie de l'Institut national de santé publique et par le Centre Anti-Poison du Québec. La reproduction est autorisée à condition d'en mentionner la source. Toute utilisation à des fins commerciales ou publicitaires est cependant strictement interdite. Les articles publiés dans ce bulletin d'information n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs et non celle du Centre de toxicologie/INSPQ ou du Centre Anti-Poison du Québec. Le bulletin peut être consulté sur Internet à : [http://www.inspq.qc.ca/bulletin/Information toxicologique](http://www.inspq.qc.ca/bulletin/Information%20toxicologique)

RÉDACTRICE EN CHEF : Lyse Lefebvre, pharmacienne; téléphone : (418) 650-5115, poste 4645;
télécopieur : (418) 654-2148; courriel : lyse.lefebvre@inspq.qc.ca

SECRETARIAT ET MISE EN PAGES : Michèle Crépin
courriel : creno22@hotmail.com

POUR TOUTE CORRESPONDANCE , LES COORDONNÉES SONT LES SUIVANTES :

Bulletin d'Information Toxicologique,
Centre de toxicologie/INSPQ
945, avenue Wolfe
Québec (Québec) G1V 5B3

téléphone : (418) 650-5115 p.4645
télécopieur : (418) 654-2148
courriel : ctq@inspq.qc.ca
site Web : www.inspq.qc.ca/ctq