

10. Kong WX, Chen SW, Li YL, Zhang YJ, Wang R, Min L, Mi X. Effects of taurine on rat behaviors in three anxiety models. *Pharmacol Biochem Behav* 2006 Feb;83(2):271-6.
11. Bichler A, Swenson A, Harris MA. A combination of caffeine and taurine has no effect on short term memory but induces changes in heart rate and mean arterial blood pressure. *Amino Acids* 2006 Nov;31(4):471-6.
12. Eby G, Halcomb WW. Elimination of cardiac arrhythmias using oral taurine with l-arginine with case histories: Hypothesis for nitric oxide stabilization of the sinus node. *Med Hypotheses* 2006;67(5):1200-4.
13. Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM, Butler J. The antioxidant action of taurine, hypotaurine and their metabolic precursors. *Biochem J* 1988 Nov 15;256(1):251-5.
14. Castro LA, Baltieri DA. [The pharmacologic treatment of the alcohol dependence]. *Rev Bras Psiquiatr* 2004 May; 26 Suppl 1:S43-S46.
15. Huxtable RJ. Physiological actions of taurine. *Physiol Rev* 1992 Jan; 72(1): 101-63.
16. Kendler BS. Taurine: an overview of its role in preventive medicine. *Prev Med* 1989 Jan;18(1):79-100.
17. Taurine. In: Klasco RK (Ed); AltMedDex® System. Thomson Reuters, Greenwood Village, Colorado. [142]. 2009. Ref Type: Data File.
18. Clauson KA, Shields KM, McQueen CE, Persad N. Safety issues associated with commercially available energy drinks. *J Am Pharm Assoc* (2003) 2008 May; 48(3):e55-e63.

## INTERPRÉTATION DES NIVEAUX DE CONTAMINATION PAR LES MÉDICAMENTS DANGEREUX (MISE À JOUR 2010)

Karine Touzin<sup>1</sup>, Jean-François Bussièrès<sup>2</sup>, Michel Lefebvre<sup>3</sup>

### INTRODUCTION

Depuis la publication de l'alerte du National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) en 2004, le domaine de la santé s'intéresse activement à l'utilisation sécuritaire des médicaments dangereux.

En 2007, le NIOSH a publié un bulletin sur la nécessité de mettre en place une surveillance médicale (NIOSH 2007). L'organisme recommande la mise en place d'un programme de surveillance auprès de tous les travailleurs exposés (c.-à-d. plus de 5,5 millions de travailleurs en santé aux États-Unis seulement). À leur avis, le programme devrait comprendre un questionnaire sur l'état de santé et sur la planification des naissances, un bilan sanguin à l'embauche et périodique (ex. : formules sanguine et urinaire complètes, enzymes hépatiques), un examen physique à l'embauche et périodique ainsi qu'un bilan spécifique lors d'exposition documentée (ex. : déversement accidentel).

En janvier 2008, l'Association pour la santé et la sécurité au travail du secteur des affaires sociales (ASSTSAS) a publié un guide de prévention sur la manipulation sécuritaire des médicaments dangereux (ASSTSAS 2008). Les chapitres 2 et 15

de ce guide abordent les risques d'exposition professionnelle et la surveillance environnementale, biologique et médicale. On peut lire dans ce guide que :

« Le risque pour le travailleur dépend de la toxicité des médicaments auxquels il est exposé et de son niveau d'exposition à ces médicaments. L'exposition dépend de plusieurs facteurs :

- de la tâche exécutée : préparation, administration, entretien, etc.);
- de sa fréquence et sa durée;
- de la quantité de médicaments dangereux manipulés;
- du respect des bonnes techniques de travail : hottes adéquates, port d'équipements de protection, techniques de travail.

« Il n'existe aucune norme d'exposition sécuritaire. Compte tenu de la gravité des effets possibles, la prudence invite à réduire les expositions autant qu'il est techniquement possible de le faire (ALARA [As low as reasonably achievable]).

---

<sup>1</sup> Assistante de recherche  
Unité de recherche en pratique pharmaceutique,  
CHU Sainte-Justine

<sup>2</sup> Chef du Département de pharmacie et de  
l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique,  
CHU Sainte-Justine  
Professeur titulaire de clinique,  
Faculté de pharmacie, Université de Montréal

<sup>3</sup> M. Sc., Chimiste  
Direction de la santé environnementale et de la  
toxicologie  
Institut national de santé publique du Québec

### Révision scientifique :

Lyse Lefebvre  
B. Pharm., pharmacienne et experte en toxicologie clinique  
Institut national de santé publique du Québec

« Bien qu'aucun niveau acceptable ne soit actuellement déterminé par les organismes de santé et de sécurité du travail, une veille scientifique des publications sur le sujet s'impose ».

En regard de la surveillance médicale, le guide de prévention de l'ASSTSAS précise que :

« **Rien ne permet de conclure que l'examen physique et la recherche systématique de symptômes permettent de détecter précocement des atteintes découlant de l'exposition professionnelle aux médicaments dangereux.** Aucune évaluation concluante de l'efficacité et de l'utilité de cette surveillance n'a été réalisée.

« De plus, la surveillance médicale ne permet pas de distinguer les problèmes (ex. avortements, malformations, leucémies) reliés à l'exposition professionnelle de ceux qui ne le sont pas ».

Ainsi, les recommandations québécoises sont actuellement conservatrices et ciblent avant tout les bonnes pratiques de préparation et la surveillance environnementale comme mesure intermédiaire de résultats pour limiter la contamination et l'exposition professionnelle.

En 2008, la pharmacopée américaine (United States Pharmacopeia) a réitéré, dans sa mise à jour du chapitre 797 sur les préparations stériles, qu'à défaut de méthodes analytiques établies et reconnues par médicament et en absence de seuils maximaux acceptables de contamination, la détection de plus de 1 ng/cm<sup>2</sup> de cyclophosphamide sur des surfaces de travail, quantité jugée suffisante pour une absorption chez l'humain, est un indicateur suffisant pour mener à la révision des pratiques, incluant une recertification des installations et des équipements et une réévaluation des techniques de travail.

En 2009, le NIOSH a aussi publié un avis et des précisions sur les équipe-

ments de protection utilisés lors de la préparation et l'administration de médicaments dangereux (NIOSH 2009). De plus, on peut consulter les documents relatifs à leur mise à jour de la liste des médicaments dangereux. Cette liste révisée devrait être publiée en 2010 après de nombreuses consultations (NIOSH 2010). Enfin, au 31 janvier 2010, l'organisme poursuit sa consultation sur un avis relatif à l'assignation temporaire à d'autres fonctions, des travailleuses qui planifient une grossesse, sont enceintes ou allaitent. Bien que tous les documents issus du NIOSH soient d'intérêt, il est souhaitable que ces positions soient intégrées aux recommandations d'organismes ayant une juridiction au Québec.

#### POURQUOI UNE MISE À JOUR?

Dans le cadre de la publication du guide de prévention de l'ASSTSAS auquel nous avons été associés, nous avons, dans le numéro Automne 2006 de ce bulletin, publié un article sur l'interprétation des niveaux de contamination par les médicaments dangereux (Bussièrès *et al.*, 2006b). Compte tenu du nombre important d'articles publiés depuis ce premier état des lieux et de l'intérêt croissant pour la surveillance environnementale, biologique et médicale, nous présentons une mise à jour de ces données au 31 janvier 2010.

Ainsi, les lecteurs de cette mise à jour sont invités à consulter l'article original de 2006 afin de retenir les éléments à prendre en compte dans l'interprétation des différentes études. Rappelons qu'il faut interpréter avec prudence les valeurs de contamination. En effet, la capacité de quantifier est influencée par différents facteurs, notamment la méthode analytique, la capacité d'extraction, la technique d'échantillonnage utilisée (la nature du support utilisé pour échantillonner), la taille et la porosité de la surface échan-

tillonnée, le niveau de bruit, le niveau d'activités, le niveau d'humidité, la température ambiante, le niveau d'entretien (technique de lavage et agents utilisés), la stabilité des échantillons et les biais relatifs au prélèvement avec ou sans avis au personnel ciblé par la mesure.

Nous reprenons, dans cette mise à jour, un profil synthèse des principales études publiées concernant la surveillance environnementale, biologique et médicale. Chacun de ces types de surveillance a été divisé par thème spécifique regroupant l'évaluation de la présence de contamination de surface, dans l'air, à l'extérieur des fioles de médicaments dangereux, l'impact des techniques de nettoyage utilisées, l'évaluation de la présence de contamination dans l'urine, la présence de dommages génétiques et de contamination dans d'autres formes de liquides biologiques, ainsi que l'impact associé à l'exposition aux médicaments dangereux sur la reproduction, le développement de cancer et sur la survenue d'autres effets documentés.

Le tableau 1 présente un portrait du nombre d'articles revus lors de la mise à jour. Le nombre d'articles recensés sur le sujet est passé de 74 à 153 dont seulement 22 ont été publiés depuis 2007. On recense de nouvelles publications dans tous les thèmes d'intérêt. Fait à noter, nous avons revu notre stratégie de recherche de sorte que des articles publiés avant 2007 ont aussi été ajoutés. La stratégie de recherche utilisée inclut les termes suivant : *hazardous drugs, occupational exposure, environmental monitoring, biological monitoring, antineoplastic agents, cyclophosphamide, ifosfamide, methotrexate, 5-fluorouracil, decontamination/methods, cleaning/methods*. La recension inclut aussi les articles portant sur le développement et la validation de méthodes analytiques.

**Tableau 1** Portrait de la mise à jour en nombre d'articles revus et publiés par thème évalué\*

Thèmes	État des connaissances en 2006**	Impact de la mise à jour Ajouts d'articles publiés :		État actuel des connaissances
		Avant 2007	Depuis 2007	
<b>Surveillance environnementale</b>				
Surfaces	34	10	12	56
Air	9	12	2	23
Extérieur des foies	6	0	3	9
Impact de la technique de nettoyage	4	13	2	19
<b>Surveillance biologique</b>				
Urine	27	20	4	51
Dommages génétiques	5	18	8	31
Autres liquides/surfaces biologiques	5	1	1	7
<b>Surveillance médicale</b>				
Impact sur la reproduction	6	2	0	8
Impact sur le cancer à long terme	4	0	0	4
Autres effets documentés	3	1	0	4
<b>Total</b>	<b>103</b>	<b>77</b>	<b>32</b>	<b>212</b>

\* Un article peut porter sur plus d'un thème et être mentionné/compté plus d'une fois dans ce tableau.

\*\* Selon l'article publié dans le Bulletin d'information toxicologique, Automne 2006 (Bussièrès *et al.*, 2006b).

Le tableau 2 présente un profil synthèse des principales études publiées à ce jour par type de surveillance et par thème. Les commentaires ont été bonifiés en tenant compte des articles revus et les références mises à jour.

Outre ce tableau synthèse (tableau 2), il convient de résumer brièvement les résultats de certaines publications aux fins de notre mise à jour.

### Étude multicentrique en Allemagne

Shierl *et al.* ont publié en 2009 les résultats d'une étude multicentrique menée auprès de sites de préparation et d'administration de médicaments dangereux en Allemagne.

Les auteurs ont évalué 2245 échantillons provenant de 102 hôpitaux soit 1008 pour la détection de cisplatine (concentration médiane détectée de 0,40 pg/cm<sup>2</sup> variant de non détectable (ND) à 23 068 pg/cm<sup>2</sup> pour 10 sites de prélèvement différents) et 1237 pour la détection de fluorouracile (concentration médiane détectée 4,96 pg/cm<sup>2</sup> variant entre ND-253 333 pg/cm<sup>2</sup> pour 10 sites de prélèvement différents).

À défaut de seuil maximal défini par médicament dans la littérature, les auteurs ont vérifié l'impact d'un seuil maximal établi au 50<sup>e</sup> et 75<sup>e</sup> percentile des premières valeurs mesurées à partir des sites recrutés. Les auteurs indiquent que la diffusion de ces seuils accompagnée de recommandations spécifiques a contribué

à réduire la contamination en cisplatine et fluorouracile dans une proportion respective de 83 et 92 % aux sites ayant réalisé au moins un deuxième échantillonnage de surface post-réception des résultats.

### Contamination sur les surfaces, les planchers et contamination urinaire

Hedmer *et al.* ont évalué, en 2008, la contamination de surface dans 4 lieux de travail où des médicaments dangereux sont manipulés (une pharmacie d'hôpital, 2 salles de traitement d'oncologie et une clinique externe d'oncologie) et la contamination urinaire chez 22 travailleurs oeuvrant au sein de ces divers environnements de travail. Les chercheurs ont mesuré des concentrations plus élevées

**Tableau 2 Profil synthèse des principales études publiées à ce jour par type de surveillance**

Thèmes (Études recensées au 31-1-2010)	Commentaires
<b>Surveillance environnementale</b>	
<p><b>Contamination de surface (56)</b>                      Références : Acampora <i>et al.</i>, 2005, Achmaus <i>et al.</i>, 2002, Barbieri <i>et al.</i>, 2005, Bigelow <i>et al.</i>, 2009, Bussières <i>et al.</i>, 2006, Bussières <i>et al.</i>, 2007, Castaglia <i>et al.</i>, 2008, Cavallo <i>et al.</i>, 2005, Connor <i>et al.</i>, 1999, Connor <i>et al.</i>, 2002, Connor <i>et al.</i>, 2005, Crauste-Manciet <i>et al.</i>, 2005, Favier <i>et al.</i>, 2001, Florida <i>et al.</i>, 1999, Fransman <i>et al.</i>, 2007, Fransman <i>et al.</i>, 2007b, Gilles <i>et al.</i>, 2004, Gilles <i>et al.</i>, 2009, Harrison <i>et al.</i>, 2006, Hedmer <i>et al.</i>, 2004, Hedmer <i>et al.</i>, 2005, Hedmer <i>et al.</i>, 2008, Kromhout <i>et al.</i>, 2000, Labuhn <i>et al.</i>, 1998, Larson <i>et al.</i>, 2002, Leboucher <i>et al.</i>, 2002, Mason <i>et al.</i>, 2005, Maydl <i>et al.</i>, 2005, McDevitt <i>et al.</i>, 1993, Meijster <i>et al.</i>, 2006, Micoli <i>et al.</i>, 2001, Minoia <i>et al.</i>, 1998, Minoia <i>et al.</i>, 1999, Miraglia <i>et al.</i>, 2007, Nygren <i>et al.</i>, 2002b, Nygren <i>et al.</i>, 2006, Rubino <i>et al.</i>, 1999, Sabatini <i>et al.</i>, 2005, Schierl <i>et al.</i>, 2009, Schulz <i>et al.</i>, 2005 Sessink <i>et al.</i>, 1992, Sessink <i>et al.</i>, 1992b, Sessink <i>et al.</i>, 1994c, Sessink <i>et al.</i>, 1997, Sessink <i>et al.</i>, 1999, Siderov <i>et al.</i>, 2009, Sottani <i>et al.</i>, 2007, Touzin <i>et al.</i>, 2009, Turci <i>et al.</i>, 2000b, Turci <i>et al.</i>, 2003, Van Raalte <i>et al.</i>, 1990, Vandenbroucke <i>et al.</i>, 2001, Wick <i>et al.</i>, 2003, Yoshida <i>et al.</i>, 2006, Yoshida <i>et al.</i>, 2009, Ziegler <i>et al.</i>, 2002</p>	<p>Il existe davantage de données sur la surveillance environnementale (n = 107) et biologique (n = 90) que sur la surveillance médicale (n = 16).</p> <p>L'ensemble de ces études démontre qu'il existe des traces de médicaments dangereux sur les contenants de médicaments provenant des fabricants et sur les différentes surfaces à la pharmacie et dans les lieux de soins. Les traces détectées se mesurent en microgrammes (10<sup>-9</sup> kg), en nanogrammes (10<sup>-12</sup> kg), et plus récemment en picogrammes (10<sup>-15</sup> kg).</p> <p>Le recours à la spectrométrie de masse permet de réduire la limite de détection et la limite de quantification. � titre indicatif, 1 pg équivaut à 0,001 ng et 1 �g équivaut à 1000 ng.</p> <p>Plusieurs études s'intéressent à la présence de contamination sur les gants, ceux-ci représentant un vecteur important de contamination. Il s'agit d'une surface qui requiert une technique différente pour récupérer les traces de médicaments dangereux et les résultats sont souvent pr�esent�es en quantité détectée par gant plutôt qu'en quantité détectée par surface échantillonnée (cm<sup>2</sup>, dm<sup>2</sup>, m<sup>2</sup> ou autre).</p> <p>On remarque la publication d'études visant à évaluer la présence de contaminants dans l'eau ou d'autres liquides utilis�es pour le nettoyage.</p>
<p><b>Contamination de l'air (23)</b>                      Références : Baker <i>et al.</i>, 1996, De Werk <i>et al.</i>, 1983, Fransman <i>et al.</i>, 2007b, Kromhout <i>et al.</i>, 2000, Larson <i>et al.</i>, 2003, Mader <i>et al.</i>, 2008, McDevitt <i>et al.</i>, 1993, McDiarmid <i>et al.</i>, 1986, Meijster <i>et al.</i>, 2006, Micoli <i>et al.</i>, 2001, Minoi <i>et al.</i>, 1998, Minoia <i>et al.</i>, 1999, Nygren <i>et al.</i>, 1997, Nygren <i>et al.</i>, 2002b, Pyy <i>et al.</i>, 1988, Sessink <i>et al.</i>, 1992, Sessink <i>et al.</i>, 1994c, Sessink <i>et al.</i>, 1997, Sessink <i>et al.</i>, 1999, Sorsa <i>et al.</i>, 1988, Sorsa <i>et al.</i>, 1990, Turci <i>et al.</i>, 2000b, Turci <i>et al.</i>, 2003</p>	<p>Bien qu'il existe des techniques de détection dans l'air, il apparaît généralement plus fiable et plus reproductible de recourir à des techniques d'échantillonnage de surfaces ou de liquides.</p> <p>Les principaux médicaments dangereux cibl�es dans les études incluent le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le méthotrexate, le fluorouracile et le cisplatine. De nouvelles techniques sont développées pour quantifier d'autres médicaments (ex. : gemcitabine, taxol, cytarabine, chlorambucil, étoposide).</p> <p>Quelques études confirment la contamination extérieure de fioles de médicaments livrées directement par certains fournisseurs. Une étude québécoise sur le sujet démontre que le lavage des fioles à l'eau permet de réduire de façon marquée la contamination de fioles de cyclophosphamide. � défaut d'introduire un lavage préventif des fioles à leur réception, le personnel devrait porter des gants lors de la manipulation avant la préparation.</p>
<p><b>Contamination extérieure des fioles de médicaments (9)</b>                      Références : Connor <i>et al.</i>, 2005, Hedmer <i>et al.</i>, 2005, Favier <i>et al.</i>, 2003, Mason <i>et al.</i>, 2003, Nygren <i>et al.</i>, 2002, Iglesias <i>et al.</i>, 2006, Bigelow <i>et al.</i>, 2009, Siderov <i>et al.</i>, 2009, Touzin <i>et al.</i>, 2008</p>	<p>L'optimisation des bonnes pratiques de préparation (c.-�-d. procédures et équipements de protection) permet une réduction de la contamination tout comme le recours à des systèmes ferm�es. Il n'existe pas d'étude permettant de comparer adéquatement (c.-�-d. pas de biais d'observation, nombre de prélèvements trop petits, etc.) l'impact de bonnes pratiques de préparation à l'utilisation d'un circuit fermé.</p>
<p><b>Impact de technique de nettoyage (19)</b>                      Références : Acampora <i>et al.</i>, 2005, Berek <i>et al.</i>, 1998, Benevuto <i>et al.</i>, 1993, Buerge <i>et al.</i>, 2006, Castegnaro <i>et al.</i>, 1997, De Meo <i>et al.</i>, 1991, Hansel <i>et al.</i>, 1997, Kobayashi <i>et al.</i>, 2008, Lunn <i>et al.</i>, 1989, Mateu <i>et al.</i>, 1996, Monteith <i>et al.</i>, 1987, Raghavan <i>et al.</i>, 2000, Roberts <i>et al.</i>, 2006, Segretario <i>et al.</i>, 1998, Sessink <i>et al.</i>, 1994c, Shea <i>et al.</i>, 1996, Solimando et Wilson, 1983, Touzin <i>et al.</i>, 2009, Wren <i>et al.</i>, 1993</p>	<p>Plusieurs auteurs soulignent l'importance de répéter la surveillance environnementale pour maintenir un niveau minimal de contamination.</p>

Suite du tableau 2 page suivante →

Thèmes (Études recensées au 31-1-2010)	Commentaires
<b>Surveillance biologique</b>	
<p><b>Test d'urine (52)</b></p> <p>Références : Baker <i>et al.</i>, 1996, Barbieri <i>et al.</i>, 2005, Barbieri <i>et al.</i>, 2006, Bolognesi <i>et al.</i>, 2005, Bos <i>et al.</i>, 1982, Burgaz <i>et al.</i>, 1999, Cavallo <i>et al.</i>, 2005, Crauste-Manciet <i>et al.</i>, 2005, DeMeo <i>et al.</i>, 1995, Erhsson <i>et al.</i>, 1995, Esslin <i>et al.</i>, 1994, Esslin <i>et al.</i>, 1994b, Esslin <i>et al.</i>, 1997, Evelo <i>et al.</i>, 1986, Falck <i>et al.</i>, 1979, Falck <i>et al.</i>, 1979, Favier <i>et al.</i>, 2003b, Fransman <i>et al.</i>, 2007, Hedmer <i>et al.</i>, 2008, Hirst <i>et al.</i>, 1984, Hongping <i>et al.</i>, 2006, Labuhn <i>et al.</i>, 1998, Mader <i>et al.</i>, 1996, Mason <i>et al.</i>, 2005, Minoi <i>et al.</i>, 1998, Minoia <i>et al.</i>, 1999, National Institute for Occupational Hygiene, 2005, Newman <i>et al.</i>, 1994, Nygren <i>et al.</i>, 1997, Pethran <i>et al.</i>, 2003, Rekhadevi <i>et al.</i>, 2007, Rubino <i>et al.</i>, 2006, Sannolo <i>et al.</i>, 1999, Schreiber <i>et al.</i>, 2003, Sessink <i>et al.</i>, 1992, Sessink <i>et al.</i>, 1992b, Sessink <i>et al.</i>, 1994, Sessink <i>et al.</i>, 1994b, Sessink <i>et al.</i>, 1994c, Sessink <i>et al.</i>, 1997, Sessink <i>et al.</i>, 1999, Sorsa <i>et al.</i>, 1988, Sorsa <i>et al.</i>, 1990, Sottani <i>et al.</i>, 1998, Sottani <i>et al.</i>, 2004, Sottani <i>et al.</i>, 2005, Turci <i>et al.</i>, 2000, Turci <i>et al.</i>, 2002, Turci <i>et al.</i>, 2003, Venitt <i>et al.</i>, 1984, Yoshida <i>et al.</i>, 2009, Ziegler <i>et al.</i>, 2002</p>	<p>La plupart des études confirment la présence de traces de médicaments dangereux dans l'urine du personnel soignant, particulièrement des infirmières mais aussi dans l'urine du personnel du département de pharmacie. Plusieurs auteurs estiment que cette contamination survient principalement par exposition cutanée et n'est pas étrangère à une mauvaise utilisation des équipements de protection.</p> <p>Outre la quantification de traces urinaires de médicaments dangereux, il existe une littérature importante et en développement en ce qui concerne le monitoring de dommages génétiques. Plusieurs méthodes sont décrites aux fins de validation ou de détection de dommages génétiques chez le personnel soignant notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ <i>reverse mutagenicity</i> et <i>forward mutagenicity</i> avec <i>Salmonella typhimurium</i></li> <li>◦ mesure du stress oxydatif (<i>thiobarbituric acid reactive substances</i> ou <i>total thioether</i>, <i>antioxidant enzymes superoxide dismutase</i> et <i>catalase</i>)</li> <li>◦ mesure du d-glucarique</li> <li>◦ <i>comet assay</i> ou <i>single cell gel electrophoresis assay</i> avec mesure de <i>tail length</i> et <i>tail moment</i> dans les lymphocytes périphériques</li> <li>◦ <i>sister chromatid exchange test</i></li> <li>◦ <i>micronucleus test</i> dans les lymphocytes périphériques et les cellules buccales épithéliales et mesure de la présence de polymorphismes au niveau de certains gènes réparateurs</li> </ul> <p>La plupart des études ayant recours à des marqueurs de dommages génétiques démontrent généralement une proportion plus élevée de travailleurs avec dommages génétiques lorsqu'ils sont exposés aux médicaments dangereux. Il est toutefois important de préciser que la présence de dommages génétiques par ces marqueurs intermédiaires n'est pas uniquement associée à la manipulation de médicaments dangereux, mais aussi parfois à la durée d'exposition aux médicaments dangereux, à la manipulation d'autres médicaments (p.ex. agents inhalés), à l'âge, au sexe et fréquemment au tabagisme. La signification clinique de ces marqueurs intermédiaires sur l'état de santé reste définitivement à préciser.</p>
<p><b>Dommages génétiques (31)</b></p> <p>Références : Anwar <i>et al.</i>, 1994, Bolognesi <i>et al.</i>, 2005, Burgaz <i>et al.</i>, 1999, Cavallo <i>et al.</i>, 2005, Cooke <i>et al.</i>, 1991, Cornetta <i>et al.</i>, 2008, Deng <i>et al.</i>, 2005, Esslin <i>et al.</i>, 1997, Fuchs <i>et al.</i>, 1995, Grummt <i>et al.</i>, 1993, Hongping <i>et al.</i>, 2006, Izdes <i>et al.</i>, 2009, Kopjar <i>et al.</i>, 2009, Laffon <i>et al.</i>, 2005, Machado-Santelli <i>et al.</i>, 1994, Mader <i>et al.</i>, 2008, Mahrous <i>et al.</i>, 1998, Medkova <i>et al.</i>, 1990, Newman <i>et al.</i>, 1994, No author listed (N Engl J Med), 1986, Rekhadevi <i>et al.</i>, 2007, Rombaldi <i>et al.</i>, 2009, Sasaki <i>et al.</i>, 2008, Sessink <i>et al.</i>, 1994, Sorsa <i>et al.</i>, 1988, Sorsa <i>et al.</i>, 1990, Spatari <i>et al.</i>, 2005, Testet <i>et al.</i>, 2007, Ursini <i>et al.</i>, 2006, Yang <i>et al.</i>, 2002, Yoshida <i>et al.</i>, 2006</p>	
<p><b>Autres liquides physiologiques (7)</b></p> <p>Références : Fransman <i>et al.</i>, 2004, Fransman <i>et al.</i>, 2005, Fransman <i>et al.</i>, 2007b, Nygren <i>et al.</i>, 1997, Sessink <i>et al.</i>, 1992b, Solimando et Wilson, 1983, Van Raalte <i>et al.</i>, 1990</p>	
<b>Surveillance médicale</b>	
<p><b>Impact sur la reproduction (8)</b></p> <p>Références : Dranitsaris <i>et al.</i>, 2005, Hemminki <i>et al.</i>, 1985, Mahrous <i>et al.</i>, 1998, Selevan <i>et al.</i>, 1985, Skov <i>et al.</i>, 1992, Valanis <i>et al.</i>, 1997, Valanis <i>et al.</i>, 1999, Yoshida <i>et al.</i>, 2006</p>	
<p><b>Impact sur cancer à long terme (4)</b></p> <p>Références : Dranitsaris <i>et al.</i>, 2005, Kromhout <i>et al.</i>, 2000, Sessink <i>et al.</i>, 1995, Skov <i>et al.</i>, 1992</p>	<p>Il existe peu de données sur la surveillance médicale. L'ensemble des études ne permet pas de conclure à un lien de causalité clair entre l'exposition professionnelle à des médicaments dangereux et la survenue d'effets délétères sur la santé. De façon générale, on pense que le risque d'avortement spontané pourrait être augmenté chez des travailleurs exposés aux médicaments dangereux durant une longue période. Toutefois, il n'existe aucune étude longitudinale de qualité permettant de répondre à cette observation rapportée dans la littérature.</p>
<p><b>Autres effets (4)</b></p> <p>Références : Bolognesi <i>et al.</i>, 2005, Deschamps <i>et al.</i>, 2007, McDiarmid <i>et al.</i>, 1990, Valanis <i>et al.</i>, 1993</p>	

de cyclophosphamide et d'ifosfamide sur les planchers (variant respectivement de 4,7 à 5700 pg/cm<sup>2</sup> et de 8,4 à 420 pg/cm<sup>2</sup>) que sur les surfaces de travail de la pharmacie d'hôpital (variant respectivement de 0,6 à 70 pg/cm<sup>2</sup> et de 1,3 à 260 pg/cm<sup>2</sup>). Aucune trace n'a été détectée dans les urines des employés pré et post quart de travail. De plus, les auteurs indiquent qu'il n'y a pas de corrélation entre les quantités de médicaments dangereux préparés et la contamination de surface détectée sur les planchers.

### **Contamination périadministration de médicaments dangereux**

Meijster *et al.* ont documenté le recours aux équipements de protection dans le cadre de différentes tâches de soins à des patients ou à des animaux recevant des médicaments dangereux à l'extérieur des hôpitaux. Les auteurs ont aussi mesuré la contamination en cyclophosphamide sur différents supports (gants, eau de lavage, lingettes) lors de ces tâches. Les auteurs confirment qu'il existe un risque important d'exposition professionnelle hors établissement de santé.

### **Impact de la purge au chlorure de sodium**

En 2007, Fransman *et al.* ont publié une comparaison de l'évolution (1997 comparativement à 2000) de la contamination de surfaces de travail, de gants et de l'urine dans quelques hôpitaux des Pays-Bas. Les auteurs ont observé une réduction de près de 400 % de la proportion de prélèvements urinaires du personnel soignant avec présence de traces détectables de cyclophosphamide (8,5 % des prélèvements détectables [61/717] en 1997 comparativement à 2,3 % [7/294] en 2000). Ils ont aussi observé une réduction de 300 % des concentrations médianes de cyclophosphamide mesurées dans les prélèvements urinaires positifs.

Les auteurs attribuent cette diminution à la diffusion de lignes directrices sur la prévention, de l'utilisation de connecteurs Luer-lock® et de la purge centralisée des préparations de médicaments dangereux avec du chlorure de sodium à la pharmacie.

### **Impact des circuits fermés**

Yoshida *et al.* ont publié en 2009 une étude comparant la concentration médiane de surfaces, de gants et la concentration urinaire de cyclophosphamide avec ou sans recours à un système fermé (PhaSeal®) dans un département de pharmacie. Les auteurs observent une réduction statistiquement significative des trois types de contamination avec le recours au système fermé. Ainsi, la contamination médiane de surface passe de 0,16 ng/cm<sup>2</sup> (0,0095-27) (n = 122) en système traditionnel à 0,0013 ng/cm<sup>2</sup> (ND-4,4) (n = 127) en circuit fermé (p < 0,001). La contamination médiane des gants passe de 28 ng/paire de gants (ND-3200 ng/paire de gants) (n = 22) à ND (ND-740 ng/paire de gants) (n = 27) en circuit fermé (p = 0,004). Enfin, la contamination médiane urinaire passe de 12 ng/l (ND-300 ng/l) (n = 13) en système traditionnel à 2 ng/l (ND-43 ng/l) (n = 14) en circuit fermé (p = 0,046).

Siderov *et al.* ont comparé la contamination pré et post introduction d'un système fermé (PhaSeal®) à T0 et T5 mois dans un hôpital et à T0, T5 et T12 mois dans un deuxième hôpital pour un total de 22 sites de prélèvement différents évalués. Bien que les auteurs aient observé une réduction de la contamination totale (c.-à-d. somme des concentrations observées) pré et post dans chaque hôpital (respectivement de 1,63 ng/cm<sup>2</sup> à 0,89 ng/cm<sup>2</sup> après 5 mois d'utilisation dans le premier hôpital évalué et de 80,65 ng/cm<sup>2</sup> à 25,98 ng/cm<sup>2</sup> après 12 mois d'utilisation dans le second hôpital), on note une augmentation de la contamination ou une absence

de réduction de la contamination avec le circuit fermé pour 9 des 22 sites évalués.

Plusieurs études scientifiques ont étudié la contamination des surfaces par 4 médicaments cytotoxiques. Ces études montrent d'importantes variations de concentrations tel qu'illustré dans le tableau 3. La quantité de cyclophosphamide détectée varie de ND à 3834 ng/cm<sup>2</sup> sur les surfaces de travail des enceintes de sécurité biologique (ESB), de ND à 66 ng/cm<sup>2</sup> sur les grilles frontales des ESB, de ND à 425 ng/cm<sup>2</sup> sur le sol devant la hotte ou dans la salle de préparation, de ND à 50 ng/cm<sup>2</sup> sur les comptoirs. L'inventaire de ces résultats indique que la contamination varie énormément entre les études et à l'intérieur d'une même étude. Bien que les intervalles comportent des valeurs maximales parfois très élevées, il faut toutefois souligner qu'il s'agit souvent de valeurs exceptionnelles (suite à un déversement, par exemple) et que les médianes sont généralement beaucoup plus faibles. Par ailleurs, il n'est pas indiqué d'effectuer et de comparer des moyennes sur les concentrations de médicaments dangereux mesurées puisque ces résultats sont généralement non paramétriques. Toutefois, certaines études rapportent tout de même des moyennes malgré le fait que les données ne soient pas distribuées normalement.

Les données présentées dans le tableau 3 nous rappellent que la mesure de traces constitue une photo de la situation à un moment donné, pour une production donnée et pour une équipe donnée de travailleurs à la pharmacie ou sur les unités de soins. Cette photo, lorsqu'elle met en évidence une contamination importante, doit être prise au sérieux et mener à des correctifs ou de la formation. Par ailleurs, une photo sans contamination ne devrait pas mener à un relâchement des mesures de protection et de leur évaluation périodique.

**Tableau 3 Profil de contamination de surface par site de prélèvement pour 4 médicaments dangereux selon la documentation scientifique**

Sites de prélèvement	Cyclophosphamide	Ifosfamide	Méthotrexate	5-fluorouracile	Références
Surface de travail de la hotte ou de l'isolateur (ng/cm <sup>2</sup> )	ND-160,00		ND-633,00	ND-62,00	Sessink <i>et al.</i> , 1992
	0,01-12,19	ND-0,60		ND-32,18	Connor <i>et al.</i> , 1999
	ND-0,10		ND	ND-0,50	Sessink <i>et al.</i> , 1992b
	14,00-3834,00	ND-552,00			Minoia <i>et al.</i> , 1998
	ND-0,02				Schulz <i>et al.</i> , 2005
	0,78-6,55	ND-0,85	ND-8,61	17,13-83,11	Crauste-Manciet <i>et al.</i> , 2005
	0,05-10,74				Vandenbroucke <i>et al.</i> , 2001
				ND-187,80	Favier <i>et al.</i> , 2001
	0,15-11,90	ND-108,00		0,01-6,49	Connor <i>et al.</i> , 2002
	ND-0,41	ND-5,30	ND		Touzin <i>et al.</i> , 2009
				ND-20,59	Schierl <i>et al.</i> , 2009
	0,0006-0,07	0,0013-0,26			Hedmer <i>et al.</i> , 2008
	ND-< 10,00	ND-< 100,00		ND-> 500,00	Castiglia <i>et al.</i> , 2008
	ND-16,00				Yoshida <i>et al.</i> , 2009
	0,01-0,38				Siderov <i>et al.</i> , 2009
			715,00	Micoli <i>et al.</i> , 2001	
			ND-4,80	Gilles <i>et al.</i> , 2009	
		0,10-64,50	8,90-10000,00	Rubino <i>et al.</i> , 1999	
Grille frontale de la hotte (ng/cm <sup>2</sup> )	65,66	459,04		208,59	Connor <i>et al.</i> , 1999
	0,07-5,91				Vandenbroucke <i>et al.</i> , 2001
				ND-8,70	Favier <i>et al.</i> , 2001
	ND-3,50	ND-3,00	ND-1,80		Touzin <i>et al.</i> , 2009
	0,03				Bigelow <i>et al.</i> , 2009
	0,0028-8,40				Yoshida <i>et al.</i> , 2009
ND-1,18				Siderov <i>et al.</i> , 2009	
Sol devant la hotte ou dans la salle de préparation (ng/cm <sup>2</sup> )	ND-0,26		ND	4,80-23,60	Sessink <i>et al.</i> , 1992
	0,01-3,16	ND-4,44		ND-40,82	Connor <i>et al.</i> , 1999
	ND		ND	ND-3,10	Sessink <i>et al.</i> , 1992b
	0,5-425,00	0,02-156,00			Minoia <i>et al.</i> , 1998
	ND-0,095	ND-0,318		X-0,12	Schmaus <i>et al.</i> , 2002
	ND-0,03	ND-0,26	ND	ND	Crauste-Manciet <i>et al.</i> , 2005
	0,008-4,47				Vandenbroucke <i>et al.</i> , 2001
	0,0625-0,1596	ND-0,1503	0,0020-0,0131		Mason <i>et al.</i> , 2005
				ND-0,32	Favier <i>et al.</i> , 2001
	1,45-32,00	0,19-11,40		0,56-7,96	Connor <i>et al.</i> , 2002
			< 1,00-630,00	Sessink <i>et al.</i> , 1994c	

Suite du tableau 3 page suivante →

Sites de prélèvement	Cyclophosphamide	Ifosfamide	Méthotrexate	5-fluorouracile	Références
Sol devant la hotte ou dans la salle de préparation (ng/cm <sup>2</sup> ) (suite)	ND-0,042	ND-0,083	ND		Touzin <i>et al.</i> , 2009
				ND-2,16	Schierl <i>et al.</i> , 2009
	0,007-5,70	0,015-0,42			Hedmer <i>et al.</i> , 2008
	ND-> 10,00	ND-< 100,00		ND-200,00	Castiglia <i>et al.</i> , 2008
	0,59				Bigelow <i>et al.</i> , 2009
	0,0091-1,10				Yoshida <i>et al.</i> , 2009
	0,01-8,00				Siderov <i>et al.</i> , 2009
				12,00	Micoli <i>et al.</i> , 2001
			0,1-20	2,00-500,00	Rubino <i>et al.</i> , 1999
Comptoir (ng/cm <sup>2</sup> )	2,50-50,00	0,10-0,30			Minoia <i>et al.</i> , 1998
	ND-0,218	ND-0,013		ND-1,208	Schmaus <i>et al.</i> , 2002
	ND	ND	ND	ND	Crauste-Manciet <i>et al.</i> , 2005
	0,006-0,210				Vandenbroucke <i>et al.</i> , 2001
	0,03-4,58	0,01-0,81		0,01-2,55	Connor <i>et al.</i> , 2002
				ND-22,00	Sessink <i>et al.</i> , 1994c
	ND-0,029	ND-5,70	ND-0,077		Touzin <i>et al.</i> , 2009
				ND-5,50	Schierl <i>et al.</i> , 2009
	ND-0,46				Fransman <i>et al.</i> , 2007
	ND-< 10,00	ND-< 100,00		ND-< 500,00	Castiglia <i>et al.</i> , 2008
	0,0073-4,00				Yoshida <i>et al.</i> , 2009
	ND-0,18				Siderov <i>et al.</i> , 2009
Fenêtre/poignée du réfrigérateur (ng/cm <sup>2</sup> )	7,60-23,00	38,00-506,00			Minoia <i>et al.</i> , 1998
	ND-0,0005	ND-0,0006			Hedmer <i>et al.</i> , 2008
				5,00	Micoli <i>et al.</i> , 2001

ND : non détectable

X : non précisé mais détectable

### PERSPECTIVE QUÉBÉCOISE

Comme le suggère cette mise à jour documentaire, il n'existe aucun consensus sur le niveau acceptable de traces de médicaments dangereux comme contaminant du milieu de travail. S'il est souhaitable de viser un niveau aussi bas que possible, la présence épisodique de traces demeure incontournable, qu'il y

ait ou non utilisation de circuit fermé encadrant la préparation et l'administration de médicaments dangereux par un grand nombre d'intervenants. Toutefois, la surveillance environnementale permettrait de documenter et de limiter l'exposition professionnelle. L'ASSTSAS recommande minimalement une surveillance annuelle dans tous les milieux et plus fréquemment si des problèmes de contamination

importante sont documentés ou pour vérifier l'impact de changements de pratique (ex. : procédures de préparation ou d'administration des médicaments dangereux). Il est à noter que le laboratoire de toxicologie de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) offre une méthode analytique validée et performante à un coût raisonnable.

Faut-il envisager une surveillance biologique? En collaboration avec le CTQ, une méthode permettant la détection de traces de médicaments dangereux dans l'urine devrait être validée au cours de l'année 2010. Cette méthode devra être encadrée par un projet de recherche avant qu'elle ne soit offerte comme test de détection à plus large échelle. Les résultats de cette évaluation seront aussi soumis pour publication d'ici une année.

Enfin, faut-il prévoir une surveillance médicale? Bien que le NIOSH soit en faveur d'une telle mesure, il apparaît évident que cette surveillance est non spécifique et ne permet pas forcément une détection précoce des problèmes de santé reliés à l'exposition professionnelle. Toutefois, les travailleurs du domaine de la santé exposés à des médicaments dangereux sont invités à assurer le suivi de leur état de santé avec leur médecin traitant. Nul doute que la tenue d'un registre d'exposition professionnelle (ex. : horaire de travail, nombre d'heures travaillées, exposition accidentelle à un déversement, etc.) est fortement recommandée.

Dans l'esprit de la publication du guide de prévention de l'ASSTSAS et de l'enquête de conformité de pratique réalisée auprès des chefs de départements de pharmacie du Québec avant la publication du guide, nous avons réalisé une étude multicentrique auprès de 26 établissements volontaires en 2009. Cette étude multicentrique vise à établir un profil québécois de contamination environnementale. Les résultats de cette étude reposent sur la méthode analytique développée en collaboration avec l'INSPQ et vise à décrire la contamination de surface avec 3 médicaments dangereux (c.-à-d. cyclophosphamide, ifosfamide et méthotrexate) au sein des établissements de santé recrutés, à partir de 12 surfaces de prélèvement prédéfinies regroupant 6

sites de prélèvement à la pharmacie et 6 sites à l'étage ou à la clinique externe d'oncologie. Les résultats de cette étude seront aussi soumis pour publication en 2010 et les résultats individuels seront communiqués aux établissements par l'entremise de l'INSPQ. À noter que le fluorouracile devait faire partie de la sélection des médicaments dangereux testés par échantillon de surface. Cependant, des difficultés entourant le développement de la méthode n'ont pas permis à l'INSPQ d'offrir ce service pour le moment. Toutefois, ce médicament devrait s'ajouter à la gamme des médicaments dangereux détectables à partir de 2011.

### RÉFÉRENCES

Acampora A, Castiglia L, Miraglia N, *et al.* A case study: surface contamination of cyclophosphamide due to working practices and cleaning procedures in two Italian hospitals. *Ann Occup Hyg.* Oct 2005;49(7):611-618.

American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. <http://www.ashp.org/bestpractices/new/HD-Prepub-final.pdf>. (Accessed 12 avril 2006).

American Society of Health-System Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am J Hosp Pharm.* May 1990;47(5):1033-1049.

Antineoplastic drugs and spontaneous abortion in nurses. *N Engl J Med* 1986;314(16):1048-51.

Anwar WA, Salama SI, el Serafy MM, Hemida SA, Hafez AS. Chromosomal aberrations and micronucleus frequency in nurses occupationally exposed to cytotoxic drugs. *Mutagenesis* 1994;9(4):315-7.

Association pour la santé et la sécurité au travail – secteur affaires sociales. Guide de prévention – manipulation des médicaments dangereux – [cité le 20080131];

[http://www.asstsas.qc.ca/site/documents/applications/pdf/GP65\\_tot.pdf](http://www.asstsas.qc.ca/site/documents/applications/pdf/GP65_tot.pdf) (site visité le 20100130).

Baker ES, Connor TH. Monitoring occupational exposure to cancer chemotherapy drugs. *Am J Health Syst Pharm.* Nov 15 1996;53(22):2713-2723.

Barbieri A, Nucci MC, Sabatini L, Risi A, Bolognesi C, Colacci A, *et al.* [Occupational exposure to antineoplastic drugs in a hospital setting: biological and environmental monitoring]. *Epidemiol Prev* 2005;29(5-6 Suppl):87-90.

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.

Barek J, Cvacka J, de Meo M, Laget M, Michelon J, Castegnaro M. Chemical degradation of wastes of antineoplastic agents amsacrine, azathioprine, asparaginase and thiotepa. *Ann Occup Hyg* 1998;42(4):259-66.

Benvenuto JA, Connor TH, Monteith DK, Laidlaw JL, Adams SC, Matney TS, *et al.* Degradation and inactivation of antitumor drugs. *J Pharm Sci* 1993;82(10):988-91.

Bigelow S, Schulz H, Dobish R, Chambers CR. Antineoplastic agent workplace contamination study: the Alberta Cancer Board Pharmacy perspective Phase III. *J Oncol Pharm Pract* 2009;15(3):157-60.

Bolognesi C, Nucci MC, Colacci AM, Grilli S, Ippoliti F, Mucci N, *et al.* [Biomonitoring of nurses occupationally exposed to antineoplastic drugs: the IMEPA Project]. *Epidemiol Prev* 2005;29(5-6 Suppl):91-5.

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.

- Buerge IJ, Buser HR, Poiger T, Muller MD. Occurrence and fate of the cytostatic drugs cyclophosphamide and ifosfamide in wastewater and surface waters. *Environ Sci Technol* 2006;40(23):7242-50.
- Burgaz S, Karahalil B, Bayrak P, Taskin L, Yavuzaslan F, Bokesoy I, *et al.* Urinary cyclophosphamide excretion and micronuclei frequencies in peripheral lymphocytes and in exfoliated buccal epithelial cells of nurses handling antineoplastics. *Mutat Res* 1999;439(1):97-104.
- Bussières J, Sessink PJ, Prot-Labarthe S, Larocque D.  valuation de l'exposition professionnelle aux antinéoplasiques dans une unité de pharmacie hospitalière. *Archives des Maladies Professionnelles* 2006; 67(6) :880-88.
- Bussières JF, Prot-Labarthe S, Lefebvre M, Lefebvre L, Gallant C. Interprétation des niveaux de contamination en médicaments dangereux. *Bulletin d'Information Toxicologique* 2006b; 22 (2):17-24.
- Bussières JF, Th or t Y, Prot-Labarthe S, Larocque D. Program to monitor surface contamination by methotrexate in a hematology-oncology satellite pharmacy. *Am J Health Syst Pharm*. 2007 Mar 1;64(5):531-5.
- Castegnaro M, De Meo M, Laget M, Michelin J, Garren L, Sportouch MH, *et al.* Chemical degradation of wastes of antineoplastic agents. 2: Six anthracyclines: idarubicin, doxorubicin, epirubicin, pirarubicin, aclarubicin, and daunorubicin. *Int Arch Occup Environ Health* 1997;70(6): 378-84.
- Castiglia L, Miraglia N, Pieri M, Simonelli A, Basilicata P, Genovese G, *et al.* Evaluation of occupational exposure to anti-blastic drugs in an Italian hospital oncological department. *J Occup Health* 2008;50 (1):48-56.
- 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.
- 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.
- 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.
- Connor TH, Sessink PJ, Harrison BR, *et al.* Surface contamination of chemotherapy drug vials and evaluation of new vial-cleaning techniques: results of three studies. *Am J Health Syst Pharm*. Mar 1 2005;62 (5):475-484.
- Cooke J, Williams J, Morgan RJ, Cooke P, Calvert RT. Use of cytogenetic methods to determine mutagenic changes in the blood of pharmacy personnel and nurses who handle cytotoxic agents. *Am J Hosp Pharm* 1991;48(6):1199-205.
- Cornetta T, Padua L, Testa A, Ievoli E, Festa F, Tranfo G, *et al.* Molecular biomonitoring of a population of nurses handling antineoplastic drugs. *Mutat Res* 2008;638 (1-2):75-82.
- Crauste-Manciet S, Sessink PJ, Ferrari S, Jomier JY, Brossard D. Environmental contamination with cytotoxic drugs in health-care using positive air pressure isolators. *Ann Occup Hyg*. Oct 2005;49(7):619-628.
- De Meo M, Laget M, Castegnaro M, Dumenil G. Genotoxic activity of potassium permanganate in acidic solutions. *Mutat Res* 1991;260(3):295-306.
- 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.
- Deng H, Zhang M, He J, Wu W, Jin L, Zheng W, *et al.* Investigating genetic damage in workers occupationally exposed to methotrexate using three genetic endpoints. *Mutagenesis* 2005;20(5):351-7.
- 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
- deWerk Neal A, Wadden RA, Chiou WL. Exposure of hospital workers to airborne antineoplastic agents. *Am J Hosp Pharm* 1983;40(4):597-601.
- 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.
- Ehrsson H. Urinary excretion of cyclophosphamide. *Arch Environ Health* 1995;50(5): 396-7.
- Ensslin A, Huber R, Pethran A, R mmelt 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.
- 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.
- Ensslin AS, Stoll Y, Pethran A, Pfaller A, R mmelt H, Fruhmann G. Biological monitoring of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of hospital personnel occupationally exposed to cytostatic drugs. *Occup Environ Med*. 1994b Apr;51(4):229-33.

- 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.
- 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.
- Favier B, Gilles L, Ardiét CL, Latour JF. External contamination of vials containing cytotoxic agents supplied by pharmaceutical manufacturers. *J Oncol Pharm Pract*. 2003 Mar;9:15-20.
- Favier B, Gilles L, Desage M, Latour JF. [Analysis of cyclophosphamide in the urine of antineoplastic drugs handlers]. *Bull Cancer* 2003b;90(10):905-9.
- Favier B, Rull F, Bertucat H, Pivot C, Leboucher G, Charléty D, Dubois V, Veyre MC, Ardiét C, Latour JF. . Évaluation de la contamination de l'environnement matériel et humain par le 5-fluoro-uracile lors de la manipulation en unités de reconstitution des chimiothérapies. *J Pharm Clin*. 2001;20(3):157-162.
- Floridia L, Pietropaolo AM, Tavazzani 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*. Apr 16 1999;726(1-2):95-103.
- Fransman W, Huizer D, Tuerk J, Kromhout H. Inhalation and dermal exposure to eight antineoplastic drugs in an industrial laundry facility. *Int Arch Occup Environ Health* 2007b;80(5):396-403.
- 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;51(3):231-9.
- 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.
- 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.
- Fuchs J, Hengstler JG, Jung D, Hiltl G, Konietzko J, Oesch F. DNA damage in nurses handling antineoplastic agents. *Mutat Res* 1995;342(1-2):17-23.
- Gilles L, Favier B, Catillon F, Dussart C, Peyron F, Simoens X, *et al*. [Improvement of quality of practices for the preparation of cytotoxic drugs: results of a "before-after" study]. *Bull Cancer* 2009;96(9):839-49.
- Gilles L, Favier B, Lombard I, Ardiét C, Boufercha R, Catros F, Epling 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.
- Grummt T, Grummt HJ, Schott G. Chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes of nurses and physicians handling antineoplastic drugs. *Mutat Res* 1993;302(1):19-24.
- 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.
- 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.
- 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*. Oct 2005;49(7):629-637.
- Hedmer M, Jonsson BA, Nygren O. Development and validation of methods for environmental monitoring of cyclophosphamide in workplaces. *J Environ Monit*. Dec 2004;6(12):979-984.
- Hedmer M, Tinnerberg H, Axmon A, Jonsson BA. Environmental and biological monitoring of antineoplastic drugs in four workplaces in a Swedish hospital. *Int Arch Occup Environ Health* 2008;81(7):899-911.
- 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.
- Hirst M, Tse S, Mills DG, Levin L, White DF. Occupational exposure to cyclophosphamide. *Lancet*. 1984 Jan 28;1(8370):186-8.
- Hongping D, Jianlin L, Meibian Z, Wei W, Lifen 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.
- Iglesias F. Detection of external contamination of methotrexate vials in a Argentine hospital. *Farm Hosp*. Sept-Oct 2006;30(5):300-303.
- Izdes S, Sardas S, Kadioglu E, Kaymak C, Ozcagli E. Assessment of genotoxic damage in nurses occupationally exposed to anaesthetic gases or antineoplastic drugs by the comet assay. *J Occup Health* 2009;51(3):283-6.
- Kobayashi T, Hirose J, Sano K, Hiro N, Ijiri Y, Takiuchi H, *et al*. Evaluation of an electrolysis apparatus for inactivating antineoplastics in clinical wastewater. *Chemosphere* 2008;72(4):659-65.

- Kopjar N, Garaj-Vrhovac V, Kasuba V, Rozgaj R, Ramic S, Pavlica V, *et al.* Assessment of genotoxic risks in Croatian health care workers occupationally exposed to cytotoxic drugs: a multi-biomarker approach. *Int J Hyg Environ Health* 2009; 212(4):414-31.
- Kromhout H, Hoek F, Uitterhoeve R, *et al.* Postulating a dermal pathway for exposure to anti-neoplastic drugs among hospital workers. Applying a conceptual model to the results of three workplace surveys. *Ann Occup Hyg*. Oct 2000;44(7):551-560.
- 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.
- Laffon B, Teixeira JP, Silva S, Loureiro J, Torres J, Pasaro E, *et al.* Genotoxic effects in a population of nurses handling antineoplastic drugs, and relationship with genetic polymorphisms in DNA repair enzymes. *Am J Ind Med* 2005;48(2):128-36.
- Larson RR, Khazaeli MB, Dillon HK. A new monitoring method using solid sorbent media for evaluation of airborne cyclophosphamide and other antineoplastic agents. *Appl Occup Environ Hyg* 2003; 18(2):120-31.
- Larson RR, Khazaeli MB, Dillon HK. Monitoring method for surface contamination caused by selected antineoplastic agents. *Am J Health Syst Pharm*. Feb 1 2002;59(3):270-277.
- Leboucher G, Serratrice F, Bertholle V, Thore L, Bost M. [Evaluation of platinum contamination of a hazardous drug preparation area in a hospital pharmacy]. *Bull Cancer* 2002;89(11):949-55.
- Lunn G, Sansone EB, Andrews AW, Hellwig LC. Degradation and disposal of some antineoplastic drugs. *J Pharm Sci* 1989;78(8):652-9.
- Machado-Santelli GM, Cerqueira EM, Oliveira CT, Pereira CA. Biomonitoring of nurses handling antineoplastic drugs. *Mutat Res* 1994;322(3):203-8.
- Mader RM, Kokalj A, Kratochvil E, Pilger A, Rudiger HW. Longitudinal biomonitoring of nurses handling antineoplastic drugs. *J Clin Nurs* 2008.
- 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;51(4):310-4.
- Mahrous HS, Ismail SR, Hashishe MM, Kohail HM. Sister chromatid exchanges and chromosome aberrations in lymphocytes of medical personnel handling cytostatic drugs. *J Egypt Public Health Assoc* 1998; 73(3-4):297-323.
- Mason HJ, Blair S, Sams C, *et al.* Exposure to antineoplastic drugs in two UK hospital pharmacy units. *Ann Occup Hyg*. Oct 2005; 49(7):603-610.
- 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.
- 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.
- Maydl A, Schierl R, Nowak D. Kontaminationen mit zytostatika auf stationen in krankenhäusern. *Krankenhauspharmazie*. 2005; 26:391-397.
- McDevitt JJ, Lees PS, McDiarmid MA. Exposure of hospital pharmacists and nurses to antineoplastic agents. *J Occup Med*. Jan 1993;35(1):57-60.
- McDiarmid MA, Egan T, Furio M, Bonacci M, Watts SR. Sampling for airborne fluorouracil in a hospital drug preparation area. *Am J Hosp Pharm* 1986;43(8):1942-5.
- McDiarmid MA. Medical surveillance for antineoplastic-drug handlers. *Am J Hosp Pharm*. 1990 May;47(5):1061-6.
- Medkova J. Cytogenetic analysis of peripheral lymphocytes in occupationally exposed health personnel. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med* 1990;126:93-106.
- Meijster T, Fransman W, Veldhof R, Kromhout H. Exposure to antineoplastic drugs outside the hospital environment. *Ann Occup Hyg* 2006;50(7):657-64.
- Micoli G, Turci R, Arpellini M, Minoia C. Determination of 5-fluorouracil in environmental samples by solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2001;750(1):25-32.
- 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):1485-1493.
- Minoia C, Turci R, Sottani C, Schiavi A, Perbellini L, Angeleri S, *et al.* [Risk assessment concerning hospital personnel participating in the preparation and administration of antineoplastic drugs]. *G Ital Med Lav Ergon* 1999;21(2):93-107.
- Miraglia N, Castiglia L, Muselli A, Astarita S, Acampora A, Sannolo N. [Antiblastic drug exposure: statistical analysis of the data coming from environmental monitoring of a site devoted to drug production]. *G Ital Med Lav Ergon* 2007;29(3 Suppl):739-40.
- Monteith DK, Connor TH, Benvenuto JA, Fairchild EJ, Theiss JC. Stability and inactivation of mutagenic drugs and their metabolites in the urine of patients administered antineoplastic therapy. *Environ Mol Mutagen* 1987;10(4):341-56.
- National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH 2004). NIOSH Alert. Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>. (Accessed 12 octobre 2005).

- National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH 2007). Medical Surveillance for Health Care Workers Exposed to Hazardous Drugs. [cite le 20070431]; <http://www.cdc.gov/niosh/docs/wp-solutions/2007-117/> (site visité le 20100128).
- National Institute for Occupational Safety and Health. (NIOSH 2009) Personal protective equipment for health care workers who work with hazardous drugs. No 2009-106. [cite le 20081031]; <http://www.cdc.gov/niosh/docs/wp-solutions/2009-106/> (site visité le 20100124).
- National Institute for Occupational Safety and Health. (NIOSH 2010) Process for updating the list of hazardous drugs (Appendix A) for the NIOSH Alert on Antineoplastic and other hazardous drugs in health care setting. [cite le 20100201]; <http://www.cdc.gov/niosh/review/public/105-A/> (site visité le 20100203).
- Newman MA, Valanis BG, Schoeny RS, Hee SQ. Urinary biological monitoring markers of anticancer drug exposure in oncology nurses. *Am J Public Health* 1994;84(5): 852-5.
- Nygren O, Gustavsson B, Strom L, Eriksson R, Jarneborn L, Friberg A. Exposure to anti-cancer drugs during preparation and administration. Investigations of an open and a closed system. *J Environ Monit* 2002b;4(5):739-42.
- 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.
- 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.
- Nygren O. Wipe sampling as a tool for monitoring aerosol deposition in workplaces. *J Environ Monit*. Jan 2006;8(1):49-52.
- 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.
- Pyy L, Sorsa M, Hakala E. Ambient monitoring of cyclophosphamide in manufacture and hospitals. *Am Ind Hyg Assoc J* 1988;49(6):314-7.
- Raghavan R, Burchett M, Loffredo D, Mulligan JA. Low-level (PPB) determination of cisplatin in cleaning validation (rinse water) samples. II. A high-performance liquid chromatographic method. *Drug Dev Ind Pharm* 2000;26(4):429-40.
- Rekhadevi PV, Sailaja N, Chandrasekhar M, Mahboob M, Rahman MF, Grover P. Genotoxicity assessment in oncology nurses handling anti-neoplastic drugs. *Mutagenesis* 2007;22(6):395-401.
- 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.
- Rombaldi F, Cassini C, Salvador M, Saffi J, Erdtmann B. Occupational risk assessment of genotoxicity and oxidative stress in workers handling anti-neoplastic drugs during a working week. *Mutagenesis* 2009; 24(2):143-8.
- Rubino FM, Florida L, Pietropaolo AM, Tavazzani M, Colombi A. Measurement of surface contamination by certain antineoplastic drugs using high-performance liquid chromatography: applications in occupational hygiene investigations in hospital environments. *Med Lav* 1999;90(4):572-83.
- 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.
- 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*. May 2005;40(5):669-674.
- Sannolo N, Miraglia N, Biglietto M, Acampora A, Malorni A. Determination of cyclophosphamide and ifosfamide in urine at trace levels by gas chromatography/tandem mass spectrometry. *J Mass Spectrom* 1999; 34(8):845-9.
- Sasaki M, Dakeishi M, Hoshi S, Ishii N, Murata K. Assessment of DNA damage in Japanese nurses handling antineoplastic drugs by the comet assay. *J Occup Health* 2008;50(1):7-12.
- Schierl R, Bohlandt A, Nowak D. Guidance values for surface monitoring of antineoplastic drugs in German pharmacies. *Ann Occup Hyg* 2009;53(7):703-11.
- Schmaus G, Schierl R, Funck S. Monitoring surface contamination by antineoplastic drugs using gas chromatography-mass spectrometry and voltammetry. *Am J Health Syst Pharm*. May 15 2002;59(10):956-961.
- Schreiber C, Radon K, Pethran A, Schierl R, Hauff K, Grimm CH, *et al*. Uptake of antineoplastic agents in pharmacy personnel. Part II: study of work-related risk factors. *Int Arch Occup Environ Health* 2003;76(1): 11-6.
- Schulz H, Bigelow S, Dobish R, Chambers C. Antineoplastic agent workplace contamination study: the Alberta Cancer Board Pharmacy perspective. *J Oncol Pharm Pract*. 2005;11:101-109.
- Segretario J, Cook SC, Umbles CL, Walker JT, Woodeshick RW, Rubino JT, *et al*. Validation of cleaning procedures for highly potent drugs. II. Bisnafide. *Pharm Dev Technol* 1998;3(4):471-6.

- 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.
- Sessink PJ, Anzión RB, Van den Broek PH, Bos RP. Detection of contamination with antineoplastic agents in a hospital pharmacy department. *Pharm Weekbl Sci*. Feb 21 1992;14(1):16-22.
- Sessink PJ, Boer KA, Scheefhals AP, Anzión 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*. 1992b;64(2): 105-112.
- Sessink PJ, Bos RP. Drugs hazardous to healthcare workers. Evaluation of methods for monitoring occupational exposure to cytostatic drugs. *Drug Saf*. Apr 1999;20(4):347-359.
- Sessink PJ, Cerna M, Rossner P, Pastorkova A, Bavarova H, Frankova K, Anzión 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.
- 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.
- Sessink PJ, Timmersmans JL, Anzión RB, Bos RP. Assessment of occupational exposure of pharmaceutical plant workers to 5-fluorouracil. Determination of alpha-fluoro-beta-alanine in urine. *J Occup Med* 1994c;36(1):79-83.
- Sessink PJ, Van de Kerkhof MC, Anzión 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*. 1994b May-Jun;49(3):165-9.
- Sessink PJ, Wittenhorst BC, Anzión 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.
- Shea JA, Shamrock WF, Abboud CA, Woodeshick RW, Nguyen LQ, Rubino JT, *et al*. Validation of cleaning procedures for highly potent drugs. I. Losoxantrone. *Pharm Dev Technol* 1996;1(1):69-75.
- Siderov J, Kirsá S, McLauchlan R. Reducing workplace cytotoxic surface contamination using a closed-system drug transfer device. *J Oncol Pharm Pract* 2009.
- Skov T, Maarup B, Olsen J, Rorth M, Winthereik H, Lynge E. Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *Br J Ind Med*. 1992 Dec;49(12):855-61.
- Solimando DA, Jr., Wilson JP. Demonstration of skin fluorescence following exposure to doxorubicin. *Cancer Nurs* 1983;6(4): 313-5.
- Sorsa M, Hemminki K, Vainio H. Occupational exposure to anticancer drug--potential and real hazards. *Mutat Res* 1985;154(2):135-49.
- Sorsa M, Pyy L, Salomaa S, Nylund L, Yager JW. Biological and environmental monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in industry and hospitals. *Mutat Res* 1988;204(3):465-79.
- Sorsa M, Pyy L. Exposure assessment of workers in the production of cyclophosphamide. *Pol J Occup Med* 1990;3(2):185-9.
- Sottani C, Tranfo G, Bettinelli M, Faranda P, Spagnoli M, Minoia C. Trace determination of anthracyclines in urine: a new high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for assessing exposure of hospital personnel. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2004;18(20):2426-36.
- Sottani C, Tranfo G, Faranda P, Minoia C. Highly sensitive high-performance liquid chromatography/selective reaction monitoring mass spectrometry method for the determination of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of health care workers exposed to antineoplastic agents. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2005;19(19):2794-800.
- Sottani C, Turci R, Perbellini L, Minoia C. Liquid-liquid extraction procedure for trace determination of cyclophosphamide in human urine by high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 1998;12(16): 1063-8.
- Sottani C, Turci R, Schierl R, Gaggeri R, Barbieri A, Violante FS, *et al*. Simultaneous determination of gemcitabine, taxol, cyclophosphamide and ifosfamide in wipe samples by high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry: protocol of validation and uncertainty of measurement. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2007; 21(7):1289-96.
- Spatari G, Fenga C, Minciullo PL, Di Pasquale G, Cacciola A, Ventura-Spagnolo E, *et al*. Modification of interleukin-15 serum levels in workers exposed to chemotherapeutic agents. *Mediators Inflamm* 2005;2005(1):60-2.
- Testa A, Giachelia M, Palma S, Appolloni M, Padua L, Tranfo G, *et al*. Occupational exposure to antineoplastic agents induces a high level of chromosome damage. Lack of an effect of GST polymorphisms. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007;223(1):46-55.
- Tompa A, Magyar B, Toth F, Biro A, Fodor Z, Jakab M, *et al*. [The state of health of oncology nurses characterized by genetic and immunotoxicologic biomarkers]. *Magy Onkol* 2006;50(2):153-61.
- Touzin K, Bussieres JF, Langlois E, Lefebvre M, Gallant C. Cyclophosphamide contamination observed on the external surfaces of drug vials and the efficacy of cleaning on vial contamination. *Ann Occup Hyg* 2008; 52(8):765-71.

- Touzin K, Bussieres JF, Langlois E, Lefebvre M. Evaluation of surface contamination in a hospital hematology-oncology pharmacy. *J Oncol Pharm Pract* 2009;15(1): 53-61.
- Turci R, Fiorentino ML, Sottani C, Minoia C. Determination of methotrexate in human urine at trace levels by solid phase extraction and high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2000;14(3):173-9.
- Turci R, Micoli G, Minoia C. Determination of methotrexate in environmental samples by solid phase extraction and high performance liquid chromatography: ultraviolet or tandem mass spectrometry detection? *Rapid Commun Mass Spectrom* 2000b;14(8):685-91.
- Turci R, Sottani C, Ronchi A, Minoia C. Biological monitoring of hospital personnel occupationally exposed to antineoplastic agents. *Toxicol Lett* 2002;134(1-3):57-64.
- Turci R, Sottani C, Spagnoli G, Minoia C. Biological and environmental monitoring of hospital personnel exposed to antineoplastic agents: a review of analytical methods. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* Jun 15 2003;789(2):169-209.
- United States Pharmacopeia (USP). <http://www.usp.org/USPNF/publication.html> (version officielle sera publiée en 2007).
- 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.
- USP. "Pharmaceutical Compounding – Sterile Preparations", 27th rev. & The National Formulary 22nd, Rockville, MD, USP Convention, 2003, General information, chapter 797.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Vandenbroucke J, Robays H. How to protect environment and employees against cytotoxic agents, the UZ Ghent experience. *J Oncol Pharm Practice.* 2001;6(4): 146-152.
- 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;1(8368):74-7.
- 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.
- Wren AE, Melia CD, Garner ST, Denyer SP. Decontamination methods for cytotoxic drugs. 1. Use of a bioluminescent technique to monitor the inactivation of methotrexate with chlorine-based agents. *J Clin Pharm Ther* 1993;18(2):133-7.
- Yang DP, Xu SJ, Wang JX. Study on chromosome damage among nurses occupationally exposed to antineoplastic drugs in an oncology department. *Biomed Environ Sci* 2002;15(3):268-70.
- Yoshida J, Kosaka H, Tomioka K, Kumagai S. Genotoxic risks to nurses from contamination of the work environment with antineoplastic drugs in Japan. *J Occup Health* 2006;48(6):517-22.
- 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;53(2):153-60.
- 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.