

Toxicologie
clinique



Bulletin d'information toxicologique

Volume 29, numéro 1, janvier 2013

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

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

Centre affilié universitaire

Centre antipoison du Québec

Institut national
de santé publique

Québec



Centre de toxicologie

Rédacteur en chef

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

Rédacteur en chef adjoint

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

Secrétaire à la rédaction

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

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

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

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

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

ISSN : 1927-0801 (En ligne)

©Gouvernement du Québec (2013)

Suivez-nous sur les réseaux sociaux :



TABLE DES MATIÈRES

UNE NOUVELLE FORMULATION DE THIOSULFATE DE SODIUM HOMOLOGUÉE AU CANADA POUR L'INTOXICATION AU CYANURE.....	2
UN REMÈDE TRADITIONNEL CHINOIS ADULTÉRÉ AVEC DE LA CHLORPHÉNIRAMINE	4
THÉRAPIES EXTRACORPORELLES ET TOXICOLOGIE : TROP UTILISÉES OU PAS ASSEZ? À LA RECHERCHE DE L'ÉVIDENCE	9
LA REDISTRIBUTION POSTMORTEM DES XÉNOBIOTIQUES.....	16
INTÉRÊTS DES OXIMES ET DU DOSAGE DE L'ACTIVITÉ CHOLINESTÉRASIQUE DANS LES INTOXICATIONS AIGÜES AUX INSECTICIDES CARBAMATES	26
DOSAGE URINAIRE DE MÉDICAMENTS DANGEREUX : ÉTAT DES LIEUX, ENJEUX ET PERSPECTIVES.....	37

UNE NOUVELLE FORMULATION DE THIOSULFATE DE SODIUM HOMOLOGUÉE AU CANADA POUR L'INTOXICATION AU CYANURE

Pierre-André Dubé, M. Sc.

Pharmacien, Institut national de santé publique du Québec

Marjorie Friesen, B. Sc. Pharm.

Pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill

Thiosulfate de sodium

La compagnie canadienne [Seaford Pharmaceuticals Inc.](#) commercialisera sous peu le Seacalphyx^{md} Injection USP 25 % (pentahydrate de thiosulfate de sodium), 250 mg/ml, fiole de 100 ml sans agent de conservation, DIN 02386666. Selon la monographie officielle, cette formulation injectable est indiquée uniquement comme traitement séquentiel avec le nitrite de sodium pour le traitement de l'intoxication aiguë au cyanure qui est jugée comme étant potentiellement létale.⁽¹⁾ Le prix listé au moment de la rédaction de cet article était de 250 \$ CA par fiole de 100 ml. Les pharmaciens devront s'approvisionner en contactant directement le fabricant, puisqu'il ne sera pas disponible chez les grossistes.

Malgré que la monographie canadienne mentionne que le Seacalphyx^{md} doit être utilisé en combinaison avec le nitrite de sodium, aucune formulation de ce dernier n'est commercialisée au Canada. Rappelons que Santé Canada a homologué en décembre 2010 l'hydroxocobalamine (Cyanokit^{md}) comme antidote de l'intoxication aiguë au cyanure et a ainsi annulé le service du Programme d'accès spécial pour les trousseaux contre le cyanure (contenant nitrite d'amyle, nitrite de sodium, thiosulfate de sodium).⁽²⁾ Depuis plusieurs années déjà, l'hydroxocobalamine est considérée le premier choix de traitement⁽⁴⁾ par le Centre antipoison du Québec (CAPQ), tandis que le thiosulfate de sodium est considéré comme traitement adjuvant lorsqu'il y a une réponse partielle ou une intolérance à l'hydroxocobalamine. Le nitrite de sodium n'est plus recommandé par le CAPQ pour cette indication.

Pour ce qui est de l'intoxication au sulfure d'hydrogène (H₂S), le CAPQ ne recommande plus de stocker le nitrite de sodium pour cette indication.⁽³⁾ En effet, la méthémoglobinémie induite par le nitrite de sodium risque d'aggraver l'hypoxie chez le patient exposé.⁽⁵⁾ Les données scientifiques actuellement disponibles n'appuient aucunement l'ensemble des démarches administratives auxquelles doit se soumettre chaque établissement de santé afin d'obtenir l'antidote par le Programme d'accès spécial.

Les recommandations de stockage restent donc les mêmes, soit que tout établissement de santé fournissant des services d'urgence devrait stocker au moins 10 g d'hydroxocobalamine et au moins 25 g de thiosulfate de sodium.⁽³⁾

Pour toute correspondance

Pierre-André Dubé
Institut national de santé publique du Québec
945, avenue Wolfe, 4^e étage, Québec (Québec) G1V 5B3
Téléphone : 418 650-5115, poste 4647
Télécopieur : 418 654-2148
Courriel : Toxicologie.Clinique@inspq.qc.ca

Références

- 1) Seacalphyx – Monographie de produit. Seaford Pharmaceutical Inc. Mississauga, Ontario, Canada. Version septembre 2012.
- 2) Dubé PA. Le Cyanokit® finalement commercialisé au Canada. Bulletin d'information toxicologique 2011-07-15. [En ligne] <http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/le-cyanokit-finalement-commercialise-au-canada.aspx>.
- 3) Dubé PA. Registre provincial des antidotes. Version avril 2012. [En ligne] <http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/registre-provincial-des-antidotes.aspx> (consulté le 2012-12-28).
- 4) Thompson JP, Marrs TC. Hydroxocobalamin in cyanide poisoning. Clin Toxicol (Phila). 2012 Dec;50(10):875-85. doi: 10.3109/15563650.2012.742197. Epub 2012 Nov 19. PubMed PMID: [23163594](#).
- 5) Guidotti TL. Hydrogen sulfide: advances in understanding human toxicity. Int J Toxicol. 2010 Dec;29(6):569-81. doi: 10.1177/1091581810384882. Epub 2010 Nov 12. Review. PubMed PMID: [21076123](#).

UN REMÈDE TRADITIONNEL CHINOIS ADULTÉRÉ AVEC DE LA CHLORPHÉNIRAMINE

Pierre-André Dubé, M. Sc.

Pharmacien, Institut national de santé publique du Québec

Pierre-Yves Tremblay, M. Sc.

Pharmacologue, Institut national de santé publique du Québec

Introduction

Au Canada, selon la Loi sur les aliments et drogues, les produits de santé naturels (PSN) sont assujettis au Règlement sur les produits de santé naturels.^(1,2) On entend par PSN : suppléments de vitamines et minéraux; remèdes à base d'herbes et de plantes; médicaments traditionnels (chinois, ayurvédiques); médicaments homéopathiques; probiotiques; acides gras essentiels et oméga-3; autres produits de consommation courants tels que certains dentifrices, antisudorifiques, shampoings, produits pour le visage et rince-bouches.⁽³⁾

On retrouve dans la littérature scientifique plusieurs études qui montrent la présence d'ingrédients dangereux dans certains PSN. La présence de ces composés peut être volontaire ou accidentelle. On rapporte la présence de métaux lourds (plomb, arsenic, mercure), de produits chimiques, de médicaments sous ordonnance (antihistaminiques, anti-inflammatoires, benzodiazépines, hypoglycémifiants, anticonvulsivants, dérivés de sildénafil [troubles érectiles], stéroïdes), de drogues d'abus, de plantes toxiques (aconitine), de traces d'ADN d'animaux protégés ou en voie d'extinction, de microorganismes, d'insectes ou de mycotoxines.⁽⁴⁻¹⁰⁾ On rapporte également l'apparition d'effets toxiques secondaires à la présence de ces composés : nausées, vomissements, diarrhée, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, encéphalopathie, arythmies cardiaques, infarctus du myocarde, rejet aigu d'un greffon (cœur, rein), hypotension, hypertension, confusion, psychose, convulsions, hémorragie intracérébrale, agranulocytose, anaphylaxie.^(4,11-16)

Malgré que Santé Canada homologue certains produits, une analyse détaillée de leur composition n'est pas effectuée de façon systématique, et plusieurs produits non homologués restent offerts sur le marché. Santé Canada s'assure principalement d'un étiquetage adéquat et se fie à la bonne volonté des fabricants quant à leur composition réelle. Des analyses en laboratoire ne sont effectuées que s'il y a plusieurs plaintes du public ou s'il y a des rapports de plusieurs effets indésirables. En plus, l'équipe de toxicologie clinique de l'Institut national de santé publique du Québec s'attend à ce que, dans les prochaines années, une plus grande variété de PSN se retrouve sur le marché québécois. En effet, le gouvernement canadien a créé en janvier 2012 un comité consultatif spécifiquement sur les remèdes traditionnels chinois afin d'accélérer le processus d'homologation.^(17,18)

Description d'un cas

En juillet 2012, le responsable scientifique en toxicologie clinique de l'Institut national de santé publique du Québec a participé à l'enregistrement de l'émission « Une pilule, une petite granule » diffusée le 13 septembre 2012 sur les ondes de Télé-Québec. L'entrevue avait comme objectif de répondre à une question du public, soit « [La pharmacopée chinoise est-elle sans danger?](#) ».

Pendant l'entrevue, un remède traditionnel chinois a été acheté dans un magasin du quartier chinois de Montréal (figure 1). Selon l'étiquette, le produit devait contenir les substances suivantes : *Flos Magnoliae* (10 %), *Fructus Xanthii* (10%), *Radix Angelicae Dahuricae* (10%), *Herba Pogostemonis* (10%), *Cortex Moutan Radicis* (10%), *Radix Ledebouriae* (10%), *Rhizoma Alpiniae* (10%), *Cortex Phellodendri* (10%), *Herba Ecliptae* (10%), *Radix Astragali Seu Hedysari* (10%). L'étiquette de ce dernier ne présente ni numéro de produit naturel (NPN), ni code d'identification numérique (DIN). Aucun numéro d'exemption (NE) n'avait été attribué par Santé Canada lors de l'achat du produit.

Figure 1 – Pollen Allergy, par Guangzhou Zhongyi Pharmaceutical Co., Ltd

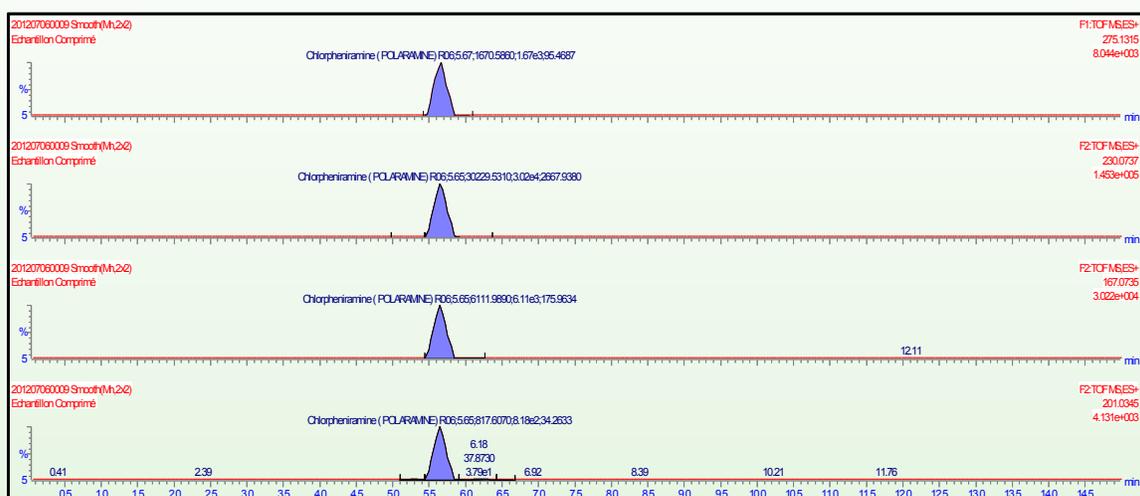


© Photo : Pierre-André Dubé

Un échantillon du produit a été soumis pour analyse au Laboratoire de toxicologie de l'Institut national de santé publique du Québec. Les résultats d'analyses confirmés par UPLC-QTOF-MS (figure 2) ont démontré la présence en concentration non négligeable de chlorphéniramine, un

antihistaminique de synthèse, dans les comprimés. La possibilité d'une présence de chlorphéniramine d'origine « naturelle » a ainsi été exclue. L'ajout de chlorphéniramine de source synthétique au produit est l'hypothèse la plus plausible. Au Québec, la chlorphéniramine est un médicament offert en vente libre (annexe III) pour le traitement des allergies, mais il doit être vendu uniquement en pharmacie. L'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments de Santé Canada a été avisé par écrit le 25 juillet 2012 et effectue depuis ce temps une enquête.

Figure 2 – Présence de chlorphéniramine dans l'échantillon de « Pollen Allergy » confirmée par UPLC-QTOF-MS



Conclusion

Cette découverte aussi étonnante que fortuite sur le territoire québécois amène à réfléchir sur la fréquence potentielle d'un étiquetage non conforme au contenu réel de certains PSN. Il existe actuellement un manque important de toxicovigilance des PSN retrouvés sur le marché canadien. Le public québécois est exposé, à son insu et contre sa volonté, à des substances potentiellement toxiques. Dans ce contexte, il faut également se questionner sur les allégations inscrites sur les contenants de PSN. Est-ce que l'effet thérapeutique (ou même toxique) provient réellement du PSN, ou provient-il de son adultération illicite par un médicament d'ordonnance ou une drogue? Étant donné la forte popularité des PSN, les autorités sanitaires devraient s'assurer d'une meilleure vérification de leur composition réelle, surtout pour les produits importés de l'extérieur du territoire canadien.

Pour toute correspondance

Pierre-André Dubé
Institut national de santé publique du Québec
945, avenue Wolfe, 4^e étage, Québec (Québec) G1V 5B3
Téléphone : 418 650-5115, poste 4647
Télécopieur : 418 654-2148
Courriel : Toxicologie.Clinique@inspq.qc.ca

Références

- 1) Règlement sur les produits de santé naturels (DORS/2003-196). Ministère de la Justice du Canada 2012-06-27; [En ligne] <http://laws-lois.justice.gc.ca/PDF/SOR-2003-196.pdf> (consulté le 2012-08-08).
- 2) Loi sur les aliments et drogues (L.R.C. (1985), ch. F-27). Ministère de la Justice du Canada 2012-06-27; [En ligne] <http://laws-lois.justice.gc.ca/PDF/F-27.pdf> (consulté le 2012-08-08).
- 3) Base de données des produits de santé naturels homologués. Santé Canada 2011-11-14; [En ligne] <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/applications/licen-prod/lnhpd-bdpsnh-fra.php> (consulté le 2012-08-08).
- 4) Byard RW. A review of the potential forensic significance of traditional herbal medicines. *J Forensic Sci* 2010 Jan;55(1):89-92.
- 5) Ching CK, Lam YH, Chan AY, Mak TW. Adulteration of herbal antidiabetic products with undeclared pharmaceuticals: a case series in Hong Kong. *Br J Clin Pharmacol* 2012 May;73(5):795-800.
- 6) Coghlan ML, Haile J, Houston J, Murray DC, White NE, Moolhuijzen P, Bellgard MI, Bunce M. Deep sequencing of plant and animal DNA contained within traditional Chinese medicines reveals legality issues and health safety concerns. *PLoS Genet* 2012 Apr;8(4):e1002657.
- 7) Ernst E. Adulteration of Chinese herbal medicines with synthetic drugs: a systematic review. *J Intern Med* 2002 Aug;252(2):107-13.
- 8) Sanzini E, Badea M, Santos AD, Restani P, Sievers H. Quality control of plant food supplements. *Food Funct* 2011 Dec;2(12):740-6.
- 9) Yuen YP, Lai CK, Poon WT, Ng SW, Chan AY, Mak TW. Adulteration of over-the-counter slimming products with pharmaceutical analogue--an emerging threat. *Hong Kong Med J* 2007 Jun;13(3):216-20.
- 10) Zhang J, Wider B, Shang H, Li X, Ernst E. Quality of herbal medicines: challenges and solutions. *Complement Ther Med* 2012 Feb;20(1-2):100-6.
- 11) Chen SP, Tang MH, Ng SW, Poon WT, Chan AY, Mak TW. Psychosis associated with usage of herbal slimming products adulterated with sibutramine: a case series. *Clin Toxicol (Phila)* 2010 Oct;48(8):832-8.
- 12) Efferth T, Kaina B. Toxicities by herbal medicines with emphasis to traditional Chinese medicine. *Curr Drug Metab* 2011 Dec;12(10):989-96.
- 13) Karri SK, Saper RB, Kales SN. Lead encephalopathy due to traditional medicines. *Curr Drug Saf* 2008 Jan;3(1):54-9.
- 14) Lin GZ, Wu F, Yan CH, Li K, Liu XY. Childhood lead poisoning associated with traditional Chinese medicine: a case report and the subsequent lead source inquiry. *Clin Chim Acta* 2012 Jul 11;413(13-14):1156-9.

- 15) Shaw D. Toxicological risks of Chinese herbs. *Planta Med* 2010 Dec;76(17):2012-8.
- 16) Tomlinson B, Chan TY, Chan JC, Critchley JA, But PP. Toxicity of complementary therapies: an eastern perspective. *J Clin Pharmacol* 2000 May;40(5):451-6.
- 17) Document d'information: Médecine traditionnelle chinoise - Comité consultatif. Santé Canada 2012-01-12; [En ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/nr-cp/_2012/2012-03bk-fra.php (consulté le 2012-08-08).
- 18) Le gouvernement Harper crée un comité consultatif sur les remèdes traditionnels chinois. Santé Canada 2012-01-12; [En ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/nr-cp/_2012/2012-03-fra.php (consulté le 2012-08-08).

THÉRAPIES EXTRACORPORELLES ET TOXICOLOGIE : TROP UTILISÉES OU PAS ASSEZ? À LA RECHERCHE DE L'ÉVIDENCE

Sophie Gosselin, M.D., F.R.C.P.C.

Urgentologue et toxicologue médicale, Centre universitaire de santé McGill et Centre antipoison du Québec

Marc Ghannoum, M.D., F.R.C.P.C.

Néphrologue, Centre hospitalier de Verdun

Résumé

Les techniques d'épuration extracorporelle, telles que l'hémodialyse, permettent d'accroître l'élimination de certains poisons. Néphrologues et médecins d'urgence doivent collaborer dans le traitement des intoxications aiguës pouvant bénéficier de ces techniques. À ce jour, les critères pour décider quels patients en bénéficieront n'ont pas fait l'objet de revues systématiques. Les données probantes se limitent à des rapports de cas, d'articles d'opinion ou d'éditoriaux, desquels il est difficile d'appliquer des critères spécifiques à l'ensemble des patients. Peu d'études randomisées existent. Régulièrement, des discussions ont lieu entre les équipes pour décider s'il est pertinent d'orienter un patient intoxiqué à une substance potentiellement dialysable vers un centre de dialyse. En attendant l'arrivée de publications de haut grade d'évidence sur cette question, le groupe Extracorporeal treatments in poisoning (EXTRIP) a été mis sur pied pour étudier l'état actuel des connaissances. L'objectif de ce groupe de recherche est d'utiliser une méthodologie rigoureuse (GRADE) afin de systématiser l'évidence disponible et, avec des représentants de spécialités concernées, tenter de faire consensus selon la méthode AGREE. Les résultats de leur recherche éclaireront la communauté médicale sur les indications, les contre-indications, la durée et le type de modalités extracorporelles à utiliser dans divers types d'intoxications.

Introduction

Peu de données canadiennes existent sur le nombre de patients intoxiqués ayant été traités par diverses méthodes d'élimination extracorporelle. Des données américaines provenant du U.S National Poison Data System ont rapporté que pendant la période 1985-2005, 19 351 cas ont requis des techniques d'élimination extracorporelles. La technique le plus souvent utilisée était l'hémodialyse intermittente et les substances nécessitant le plus souvent une épuration extracorporelle étaient le lithium et l'éthylène glycol, avec une augmentation notable pour des toxiques tels l'acétaminophène et l'acide valproïque. Ces toxiques ne font pas habituellement partie des indications connues des néphrologues. Par ailleurs, le type de modalité utilisé a aussi connu une évolution. Depuis l'arrivée des techniques d'hémodialyse à haut débit ainsi que des thérapies veino-veineuses en continu, celles-ci ont été essayées plus fréquemment alors que l'utilisation de l'hémo-perfusion, une technique rarement utilisée de nos jours en néphrologie, a décliné au cours de la dernière décennie.⁽¹⁾

Histoire

L'invention de l'hémodialyse est attribuée à Abel et ses collègues qui en 1913 ont construit le premier rein artificiel.⁽²⁾ La première dialyse humaine pour intoxication aux salicylates a eu lieu en 1948.⁽³⁾ Plusieurs autres essais ont eu lieu dans la décennie qui suit et Georges Schreiner doit être crédité pour avoir publié la première série de cas d'hémodialyse dans des cas d'intoxication.⁽⁴⁾ Plusieurs substances étaient reconnues pour être dialysables et l'utilisation de l'hémodialyse ou l'hémoperfusion était considérée comme une possibilité de traitement dans plusieurs intoxications.⁽⁵⁾ Avec l'amélioration des thérapies de support et un questionnement quant au rôle des méthodes extracorporelles à influencer l'évolution clinique, l'utilisation de la dialyse a subi un recul. Davantage d'études toxicocinétiques ainsi qu'une compréhension accrue des modifications sur les paramètres d'absorption, de métabolisme, de liaison aux protéines plasmatiques, par exemple l'acide valproïque, ont par ailleurs récemment permis de considérer les modalités extracorporelles dans le traitement d'intoxications à des substances jusqu'alors considérées non dialysables.

Situation actuelle

Un questionnaire récent soumis à la communauté de néphrologie canadienne révèle la grande variabilité de pratique quant aux indications de dialyse pour trois substances. En effet, tous les néphrologues consultés étaient d'accord pour dialyser une intoxication sévère aux salicylates. Toutefois, une majorité de néphrologues auraient dialysé un patient asymptomatique avec une intoxication au lithium sur la foi d'une lithiémie élevée, alors que des études ont décrit que la plupart de ces patients auraient bien évolué avec une thérapie de support seulement. Les réponses quant à l'utilisation de la dialyse dans les intoxications aux tricycliques étaient beaucoup moins favorables. Trente-trois pour cent des néphrologues consultés trouvaient un avantage à cette technique alors qu'un autre 33 % estimait que ceci serait inutile. À noter que la communauté des toxicologues ne préconise pas l'utilisation de la dialyse dans les cas de tricycliques et qu'une grande variabilité existe quant aux critères de dialyse pour les salicylates et le lithium.⁽⁶⁾

Méthodologie EXTRIP

Le groupe de recherche d'[EXTRIP](#) est composé de membres issus de disciplines diverses appuyés par plusieurs associations internationales: médecine d'urgence, soins intensifs, toxicologie médicale, pharmacologie, néphrologie et pédiatrie (tableaux 1 et 2). Une recherche exhaustive de la littérature a été conduite pour chaque toxique (tableau 3 de l'article) à l'aide d'un diagramme PRISMA.⁽⁷⁾ Aucune exclusion pour des motifs de langue ou d'année de publication n'a été faite. Au contraire, plusieurs traducteurs ont été engagés pour traduire en anglais plus de 1000 articles. Des assistants de recherche ont fait une première extraction des données pertinentes à l'analyse à l'aide d'un fichier standardisé pour toutes les substances. Ces données ont été par la suite analysées et complétées par chaque sous-groupe d'EXTRIP. La qualité des articles a été attribuée avec la méthode GRADE pour les résultats cliniques et avec un outil différent pour les résultats toxicocinétiques.^(8, 9) Chaque groupe incluait au minimum un toxicologue, un pharmacologue et un néphrologue.

Certains experts provenaient de régions géographiques avec une prévalence importante pour des toxiques particuliers. Deux experts, provenant de l'Inde et de la Chine, ont joint le sous-groupe mandaté pour évaluer l'impact des thérapies extracorporelles dans le traitement de l'intoxication par le paraquat et les pesticides organophosphorés.

Par la suite, chaque sous-groupe a préparé un sommaire de son analyse qui était envoyé à tous les membres. Des questions portant sur la dialysabilité, les indications, les contre-indications, la modalité de choix, la durée du traitement, les critères de fin de traitement et des modifications aux autres modalités thérapeutiques pour ces intoxications ont été soumises par l'entremise du programme FluidSurvey.⁽¹⁰⁾ L'analyse de ces réponses anonymes a été réalisée par l'épidémiologiste du groupe, qui ne votait pas sur ces questions.

Un premier toxique, le thallium, a été analysé au cours de l'automne 2011 et les discussions ont eu lieu entre les membres par vidéoconférence pour tester la méthodologie. Les recommandations du groupe ont été envoyées aux sociétés appuyant le projet pour endosser ces mêmes recommandations.

Les membres composant le comité de la revue de toxique se sont rencontrés en juin 2012 à Bromont au Québec. Lors de cette réunion de cinq jours, chaque toxique a été présenté par le sous-groupe et les questions discutées pendant une à deux heures selon leur importance ou leur complexité. Les résultats de vote ont aussi été présentés afin de suivre la méthode Delphi.^(11,12) Cette méthode rigoureuse de processus itératif est transparente et reproductible. À la suite de ces délibérations, une autre ronde de votes a eu lieu durant les mois qui ont suivi.

Tableau 1 – Sociétés représentées dans le groupe EXTRIP

SOCIÉTÉS	
American Academy of Clinical Toxicology	Canadian Association Of Poison Control Centres
American College of Emergency Physicians	Association canadienne des médecins d'urgence
American College of Medical Toxicology	Australian and New Zealand Society of Nephrology
American Society of Nephrology	Sociedade Brasileira de Nefrologia
American Society of Pediatric Nephrology	Associação Brasileira de Centros de Informação e Assistência Toxicológica e Toxicologistas Clínicos
Asia Pacific Association of Medical Toxicology	Sociedade Brasileira de Toxicologia
Latin American Society of Nephrology and Hypertension	Société canadienne de néphrologie
Association des médecins d'urgence du Québec	European Society for Emergency Medicine
Chinese medical Doctor Association	European Society of Intensive Care medicine
Association des spécialistes en médecine d'urgence du Québec	Internal Pediatric nephrology Association
Australian and New Zealand Intensive Care Society	Latin American Society of Nephrology and Hypertension
Chinese College of Emergency Physicians	Société québécoise de néphrologie
Spanish Clinical Toxicology Foundation	Société de Réanimation de Langue Française
National Kidney Foundation	Pediatric Critical Care Medicine
European Renal Best Practice	Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy
European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists	International Society of Nephrology
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie	Société de réanimation de langue française.

Tableau 2 – Participants au sein d'EXTRIP

PARTICIPANTS	
Kurt Anseeuw, Belgique	Valéry Lavergne, Canada
Ashish Bhalla, Inde	Yi Li, Chine
Emmanuel A. Burdmann, Brésil	Kathleen D. Liu États-Unis
Diane P. Calello, États-Unis	Robert MacLaren, États-Unis
Paul Dargan, Royaume-Uni	Robert Mactier, Royaume-Uni
Brian Scott Decker, États-Unis	Bruno Mégarbane, France
Marc Ghannoum, Canada	Jim B. Mowry, États -Unis
David S. Goldfarb, États-Unis	Thomas D Nolin, États-Unis
Sophie Gosselin, Canada	Veronique Phan, Canada
Robert S. Hoffman, États-Unis	Darren Roberts, Australie
Lotte. C.G. Høgberg	Kevin M. Sowinski, États-Unis
David Juurlink, Canada	Timothy Wiegand, États-Unis
Jan T. Kielstein, Allemagne	James-F. Winchester États-Unis

Tableau 3- Toxines révisées par le groupe EXTRIP

TOXINES			
Méthanol	Acide valproïque	Théophylline	Tricycliques
Éthylène glycol	Phénytoïne	Carbamazépine	Digoxine
Acide acétylsalicylique	Méthotrexate	Organophosphorés	Acétaminophène
Lithium	Metformine	Herbicides	Barbituriques

Résultats

L'article détaillant la méthodologie a été publié en avril 2012 et les recommandations sur le thallium en juillet 2012.^(8,13) Des représentants d'EXTRIP ont présenté les résultats des votes et les recommandations consensuelles du groupe pour les premiers toxiques dans diverses conférences au cours de l'automne 2012.

En date de décembre 2012, les données recueillies ont été analysées et plusieurs manuscrits sont en préparation pour publication dans des revues médicales avec facteur d'impact important.

Autres projets

Par ailleurs, d'autres membres d'EXTRIP se sont penchés sur des problématiques connexes à la révision de l'évidence clinique en toxicologie. Puisque toute technique comporte des complications, une revue systématique employant la même méthodologie PRISMA de sélection des articles a été commencée afin de réviser les taux de complications avec les techniques extracorporelles. Les résultats de cette étude sont attendus pour le printemps 2013.

Un autre groupe se penche actuellement sur le développement d'outils et de recommandations sur la manière de conduire des études d'efficacité des techniques extracorporelles en toxicologie et des variables importantes à mesurer et rapporter.

Conclusion

L'utilisation des techniques extracorporelles en toxicologie médicale est un sujet controversé pour plusieurs toxiques. Dans le contexte d'utilisation judicieuse des ressources limitées de notre système de santé, il est encore plus d'actualité de revoir les indications et les modalités à utiliser afin d'optimiser le traitement offert aux patients et possiblement diminuer les complications reliées aux durées de séjours prolongés ainsi que la mortalité et morbidité des intoxications potentiellement dialysables.

En attendant des études prospectives et randomisées sur le sujet, l'obtention d'un consensus entre experts de diverses disciplines aura l'avantage de pouvoir standardiser les indications d'élimination extracorporelle en toxicologie médicale. Le but principal est de minimiser les délais dans le processus décisionnel quant à l'utilisation des thérapies extracorporelles en toxicologie entre les spécialités concernées. Une autre retombée non négligeable sera d'informer la communauté médicale du besoin de continuer les recherches dans ce domaine et d'illustrer le fait que la plupart des indications actuellement reconnues sont basées sur un degré d'évidence faible.

Pour toute correspondance

Sophie Gosselin
Centre universitaire de santé McGill
687, avenue des Pins Ouest, local C4.69
Montréal (Québec) H3A 1A1
Téléphone : 514 934-1934, poste 34277
Télécopieur : 514 843-2852
Courriel : sophie.gosselin@mcgill.ca

Références

- 1) Holubek WJ, Hoffman RS, Goldfarb DS, Nelson LS. Use of hemodialysis and hemoperfusion in poisoned patients. *Kidney international*. 2008;74(10):1327-34.
- 2) Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB. On the removal of diffusible substances from the circulating blood by dialysis. *Trans Assoc Am Physicians*. 1913;58:51-4.
- 3) Bywaters EG, Joekes AM, R. The artificial kidney; its clinical application in the treatment of traumatic anuria. *Proc Med*. 1948;41:420-6.
- 4) Schreiner GE, A. AM. The role of hemodialysis (artificial kidney) in acute poisoning. *Intern Med*. 1958;102:896-913.
- 5) Knepshield JH, Schreiner GE, Lowenthal DT, Gelfand MC. Dialysis of poisons and drugs-annual review. *Transactions - American Society for Artificial Internal Organs*. 1973;19:590-633.
- 6) Ghannoum M, Nolin TD, Lavergne V, Hoffman RS. Blood Purification in Toxicology: Nephrology's Ugly Duckling. *Advances in chronic kidney disease*. 2011;18(3):160-6.
- 7) Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
- 8) Lavergne V, Nolin TD, Hoffman RS, Roberts D, Gosselin S, Goldfarb DS, *et al*. The EXTRIP (EXtracorporeal TReatments In Poisoning) workgroup: Guideline methodology. *J Tox Clin*, 2012;50(5):403-13.
- 9) Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, Schünemann H, Levy MM, Kunz R, *et al*. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ*. 2008;337.
- 10) Fluid Survey. (Réalisé le 2013-01-02) [En ligne] <http://www.fluidsurvey.com>.
- 11) Rowe G, Wright G. The Delphi technique as a forecasting tool: issues and analysis. *International journal of forecasting*. 1999;15(4):353-75.

- 12) Harold A, Murray L. The Delphi Method: Techniques and Applications. Reading, Mass: Addison-Wesley, 1975.
- 13) Ghannoum M, Nolin TD, Goldfarb DS, Roberts DM, Mactier R, Mowry JB, *et al.* Extracorporeal Treatment for Thallium Poisoning: Recommendations from the EXTRIP Workgroup. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2012.

LA REDISTRIBUTION POSTMORTEM DES XÉNOBIOTIQUES

Pierre-Yves Tremblay, M. Sc.

Pharmacologue, Institut national de santé publique du Québec

Réviseurs

Pierre-André Dubé, M. Sc.

Pharmacien, Institut national de santé publique du Québec

René Blais, M.D., F.R.C.P.C., ABMT

Directeur médical, Centre antipoison du Québec

Résumé

À la suite du décès d'un individu, la détermination de la concentration sanguine d'un xénobiotique permet au coroner d'évaluer l'incidence qu'a pu avoir celle-ci sur le processus mortel. La problématique principale reliée à l'interprétation de ces résultats cliniques implique un phénomène nommé la redistribution postmortem (RPM). Ce phénomène mène à des variations de concentrations sanguines de certains xénobiotiques rendant l'interprétation des résultats relativement complexe. Plusieurs concepts biologiques doivent être tenus en compte afin de définir correctement le phénomène de la RPM. Les principes d'homéostasie et de relargage, les caractéristiques physico-chimiques et les principes pharmacocinétiques des xénobiotiques ainsi que les phénomènes agoniques et cadavériques sont des facteurs endogènes impliqués dans le développement du phénomène de la RPM. Le type de prélèvement et le délai entre le décès et le moment où sont effectués les prélèvements sont des facteurs exogènes également importants dans le développement du phénomène de la RPM. Une revue de la littérature a permis de compiler l'information reliée à la RPM pour une trentaine de médicaments et drogues.

Introduction

Au Québec, la Loi sur la recherche des causes et des circonstances des décès prévoit que le Bureau du coroner intervient dans tous les cas de décès jugés violents ou suspects afin d'en déterminer les causes et les circonstances. Les décès résultant d'accidents, de suicides, d'homicides, d'intoxications ou de causes médicales inconnues sont sujets à une investigation ou à une enquête du bureau du coroner.⁽¹⁾ Depuis 2002, environ 4200 décès sont signalés annuellement aux coroners du Québec. Ce nombre représente environ 7 % de tous les décès survenus sur le territoire québécois. Parmi ceux-ci, les décès survenus dans des circonstances obscures ou violentes représentent 62 % des interventions des coroners contrairement à 24 % pour les décès d'origine non déterminée.⁽²⁾

La détermination de la concentration sanguine d'un xénobiotique (substance exogène tels un médicament ou une drogue d'abus) au moment d'une autopsie aide le spécialiste à évaluer l'incidence ou l'impact qu'a pu avoir la consommation de cette substance sur le processus mortel d'un individu. La problématique principale reliée à l'interprétation de ces résultats cliniques

implique un phénomène nommé redistribution postmortem (RPM). Suivant le décès d'un individu, ce phénomène amène des variations parfois importantes des concentrations sanguines pour certains xénobiotiques. Ceci peut rendre l'interprétation de ces valeurs sanguines très difficile. L'importance de ces variations dépend principalement du site de prélèvement, du délai entre le décès et les prélèvements, de l'état de conservation du cadavre, de certaines activités biologiques endogènes et des propriétés physico-chimiques des xénobiotiques en cause.^(3,4)

L'objectif de cet article sera de présenter une revue de la littérature sur la RPM, et ce, afin d'initier les coroners et les professionnels de la santé à ce processus pouvant induire en erreur certains professionnels lors de l'interprétation de dosages postmortem.

Méthodologie

Une recherche de la littérature scientifique a été effectuée à l'aide de la base de données des articles indexés par PubMed^{MD} entre 1990 et novembre 2012, en utilisant les mots clés suivants : *postmortem redistribution, postmortem changes, death, forensic sciences*. Elle se limitait aux études ayant été effectuées chez l'animal ou l'humain.

Phénomène de redistribution postmortem

A) Les facteurs endogènes

Principes d'homéostasie

En période prémortem, les xénobiotiques sont principalement entreposés dans les tissus adipeux et certains organes à fort pouvoir de concentration comme le tractus digestif, le parenchyme pulmonaire, le foie et le myocarde. Durant leur entreposage, ces xénobiotiques obéiront à certains principes d'homéostasie. L'homéostasie est un état d'équilibre dynamique n'autorisant que des variations limitées autour d'un point d'équilibre. L'homéostasie est maintenue par tous les processus passifs et actifs (activités des organes) d'un organisme. En temps normal, les propriétés physico-chimiques du milieu intérieur tels la température, le pH, la pression osmotique, la concentration d'oxygène et les concentrations ioniques sont des constantes qui aident à maintenir cet état d'homéostasie. On peut donc associer la RPM à la disparition des principes d'homéostasie au moment où une personne décède.^(3,5)

Principe de relargage

Durant la période postmortem précoce, soit les 48 premières heures suivant le décès d'un individu, le contenu de ces réserves dans les tissus adipeux est relâché dans d'autres organes ou vaisseaux adjacents. Ce phénomène est plus communément appelé relargage endogène en période postmortem.⁽⁵⁾ Ce relargage sera soit de type diffusion atomique (à travers des structures vasculaires anatomiques) ou de type diffusion de contiguïté (transpariétale ou vers les organes à proximité). L'impact de ce relargage postmortem sera plus ou moins important selon la matrice évaluée.

Le tableau 1 résume l'information concernant l'effet et la direction de la RPM sur les principaux organes réservoirs en fonction du type de diffusion impliquée.^(4,5)

Tableau 1 - Résumé des différents mouvements de diffusion sanguine associés à la redistribution postmortem

Organe réservoir	Diffusion anatomique postmortem vers :	Diffusion de contiguïté postmortem vers :
Tractus digestif	aorte abdominale veine cave inférieure	cavités cardiaques gauches, base pulmonaire gauche, lobe hépatique gauche, rate et foie
Poumon	cavités cardiaques vaisseaux thoraciques	aorte abdominale, cavités cardiaques gauches, veine cave supérieure et cavités cardiaques droites
Foie	cavités cardiaques droites	estomac, œsophage, duodénum et vésicule biliaire
Myocarde	s. o.	cavités cardiaques, veine cave supérieure

Adaptation de Pelissier-Alicot et collab.⁽³⁾

Physico-chimie

Plusieurs caractéristiques physico-chimiques propres à une molécule peuvent influencer le fait qu'un xénobiotique aura tendance à se redistribuer ou non. À ce jour, aucune de ces propriétés n'a été définie officiellement comme étant un indice universel annonciateur de RPM. Parmi les propriétés physico-chimiques les plus importantes, on retrouve : la molécule elle-même et les interactions qu'elle provoque, un coefficient de dissociation élevé, une forte lipophilicité, une faible liaison aux protéines plasmatiques et un volume de distribution élevé.^(3,6) Pour les xénobiotiques hautement lipophiles, l'impact de la RPM sera plus important chez les personnes qui possèdent une plus grande masse adipeuse. En effet, la capacité de ces réservoirs endogènes à accumuler les xénobiotiques est plus grande.⁽³⁾

Pharmacocinétique

Les principes de pharmacocinétique, soit l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination, sont également altérés ou encore arrêtés à la suite du décès.^(3,6) Au niveau de l'absorption, la diffusion passive est altérée en raison d'un dérèglement des phénomènes physico-chimiques et d'homéostasie. Pour sa part, le transport actif des bases organiques et des acides faibles est grandement ralenti en conséquence d'un déficit en ATP. Il y a aussi une altération de la distribution par le réseau sanguin au fait de la dégradation des protéines plasmatiques et à la coagulation du sang. C'est à cette étape que les xénobiotiques à forte distribution tissulaire (volume de distribution élevé) seront redistribués de façon importante dans le sang.^(3,6) En règle générale, un métabolite est plus hydrosoluble que sa molécule mère. L'impact de la RPM sur le métabolite devrait donc être moins important que celui observé pour sa molécule mère. Dans certains cas, le métabolisme de certains xénobiotiques, comme la cocaïne et le clonazépam, peut également continuer de fonctionner plusieurs heures après la mort, induisant une diminution de leur concentration sanguine et une augmentation des métabolites qu'ils

gènèrent.⁽³⁾ Finalement, plusieurs stades des voies d'élimination sont rapidement arrêtés, soient : la filtration glomérulaire, la sécrétion tubulaire, la réabsorption tubulaire et l'excrétion biliaire.⁽⁷⁾

Phénomènes agoniques et cadavériques

Des phénomènes agoniques et cadavériques peuvent également jouer un rôle dans la RPM d'une molécule.⁽³⁾ La lyse cellulaire peut, entre autres, favoriser la libération de xénobiotiques basiques lipophiles du compartiment interstitiel vers le compartiment sanguin. La coagulation et l'hypostase modifient les pourcentages de fixation de certains xénobiotiques aux protéines sanguines. Différents mouvements sanguins comme l'altération de la pression et de la fluidité, l'apparition de la rigidité cadavérique et la création de gaz de putréfaction auront pour effet d'égaliser partiellement les différentes concentrations de xénobiotiques entre les différents organes, vaisseaux sanguins ou autres compartiments du corps humain.^(6,8) La putréfaction favorisera la prolifération bactérienne et se répandra dans tout l'organisme lors de la rupture des membranes anatomiques. Elle débutera peu de temps après la mort et sera variable en fonction des conditions climatiques ambiantes.⁽³⁾ Par exemple, une néoformation d'éthanol peut se produire en période postmortem, résultant de l'augmentation de l'activité microbienne (*E. coli* et *C. albicans*).^(7,9)

B) Les facteurs exogènes

L'importance du type de prélèvement

L'importance du phénomène de la RPM est généralement constatée dans les heures et les jours qui suivent la mort d'un individu puisque la concentration sanguine de certains xénobiotiques est rapidement altérée à la suite du décès. Pour les différentes raisons qui seront énumérées dans les paragraphes qui suivent, le sang cardiaque est davantage influencé par la RPM que ne l'est le sang fémoral.^(3,9) À titre d'exemple, la concentration d'oxycodone est en moyenne 3 fois plus élevée dans le sang cardiaque que dans le sang périphérique.^(3,6) Un phénomène important souvent mal interprété en RPM concerne le sang cardiaque. Chez le vivant, les concentrations de xénobiotiques présentes dans le sang cardiaque ne seront pas nécessairement égales à celles mesurées dans le sang fémoral. Ceci est dû aux divers mécanismes de distribution du xénobiotique dans tout le corps. Un ratio sang cardiaque:sang fémoral plus grand que 1 ne doit donc pas être automatiquement associé à la présence de RPM.^(3,10,11) Pour limiter l'impact de la RPM, des informations telles que l'heure estimée du décès et du prélèvement de l'échantillon doivent être comptabilisées et considérées lors de la comparaison des résultats.

Dans le même ordre d'idée, les concentrations de xénobiotiques présentes dans le sang (fémoral ou cardiaque) ne seront pas nécessairement égales à celles mesurées dans le liquide oculaire.^(3,4,6) Cependant, comme le liquide oculaire n'est pas considéré comme une matrice propice à la RPM, il est possible qu'une corrélation existe entre les concentrations mesurées dans ce milieu et celles mesurées dans le sang (fémoral ou cardiaque). Ceci pourrait, du même coup, constituer une bonne alternative de dosage chez un individu décédé. À ce jour, peu d'études ont été publiées sur le sujet.

Le délai

Le délai entre le décès et le moment où sont effectués les prélèvements aura donc des conséquences directes sur la RPM. L'impact risque d'être beaucoup plus significatif dans les cas où la mort remonte à plusieurs jours. Dans le même ordre d'idée, les conditions climatiques dans lesquelles un corps est trouvé pourront également influencer la RPM. La RPM risque d'avoir un impact plus important sur un corps retrouvé dans un milieu où la chaleur et l'humidité sont fortement présentes.^(3,5)

D'autres paramètres, comme la température à laquelle le corps a été exposé, la concentration du médicament, la position et l'état du corps peuvent également affecter la RPM.^(3,6)

Xénobiotiques reconnus pour leur redistribution postmortem

Il est connu que les concentrations sanguines de plusieurs médicaments ont tendance à augmenter en situation postmortem. Les tableaux 2 et 3 (pages suivantes) résument l'information reliée à la RPM pour une trentaine de médicaments et de drogues.

Une étude publiée en 2007 par Reis et collab. montre des informations pertinentes au sujet de la RPM de différents antidépresseurs. Dans cette étude, plus de 8591 cas ont été sélectionnés, analysés et statistiquement interprétés. Ces cas sont séparés en trois groupes :

Groupe A : décès secondaires à une intoxication simple par un antidépresseur;

Groupe B : décès secondaires à une poly-intoxication ou avec une concentration sanguine d'éthanol significative;

Groupe C : décès secondaires à un traumatisme.

Un groupe témoin (**T**) incluant des personnes vivantes consommant des antidépresseurs à des doses thérapeutiques a également été utilisé lors des comparaisons intergroupes afin d'avoir une meilleure idée de l'importance de la RPM des antidépresseurs étudiés.

Tableau 2 - Caractéristiques postmortem de 20 médicaments souvent prescrits au Canada

Nom générique	Classe	Statut-RPM	Référence
Acétaminophène	Antalgique antipyrétique	Peu probable	OCME 2003 ⁽¹²⁾ , Drummer 2008 ⁽⁶⁾ , Hilberg 1999 ⁽⁵⁾
Acide acétylsalicylique	Anti-inflammatoire non stéroïdien	Probable, peu d'études à l'appui	Ihama 2007 ⁽¹³⁾
Amitriptyline/Nortriptyline	Antidépresseur tricyclique	Significative	OCME 2003 ⁽¹²⁾ , Reis 2007 ⁽¹⁴⁾ , Drummer 2008 ⁽⁶⁾ , Leikin 2003 ⁽¹⁵⁾
Amlodipine	Inhibiteur du canal calcique	Probable, peu d'études à l'appui	Linnet 2011 ⁽¹⁶⁾
Bupropion	Antidépresseur ISRN	Significative	OCME 2003 ⁽¹²⁾ , Leikin 2003 ⁽¹⁵⁾
Citalopram	Antidépresseur ISRS	Significative	Reis 2007 ⁽¹⁴⁾ , Hargrove 2008 ⁽¹⁷⁾ , Drummer 2008 ⁽⁶⁾ , Rodda 2006 ⁽¹⁸⁾ , Horak 2005 ⁽¹⁹⁾ , Levine 2001 ⁽²⁰⁾
Clonazépam	Benzodiazépine	Probable, peu d'études à l'appui	Ferner 2008 ⁽⁷⁾ , Leikin 2003 ⁽¹⁵⁾
Codéine	Opiïde	Probable, peu d'études à l'appui	Ferner 2008 ⁽⁷⁾ , Leikin 2003 ⁽¹⁵⁾ , Prouty 1990 ⁽²¹⁾
Diclofénac	Anti-inflammatoire non stéroïdien	Inconnue	s. o.
Digoxine	Digitalique	Significative	Drummer 2008 ⁽⁶⁾ , O'Sullivan 1995 ⁽²²⁾
Fentanyl	Opiïde	Significative	Luckenbill 2008 ⁽²³⁾ , Olson 2010 ⁽²⁴⁾
Lorazépam	Benzodiazépine	Aucune	Leikin 2003 ⁽¹⁵⁾
Metformine	Antihyperglycémiant	Inconnue	s. o.
Métoprolol	Bêtabloqueur	Significative	Leikin 2003 ⁽¹⁵⁾ , Pelissier-Alicot 2006 ⁽³⁾ , Kristoffersen 2007 ⁽²⁵⁾ , Oertel 2011 ⁽²⁶⁾
Naproxène	Anti-inflammatoire non stéroïdien	Probable, peu d'études à l'appui	Leikin 2003 ⁽¹⁵⁾
Nifédipine	Inhibiteur du canal calcique	Inconnue	s. o.
Olanzapine	Antipsychotique atypique	Significative	Vance 2009 ⁽²⁷⁾ , Horak 2005 ⁽¹⁹⁾ , Merrick 2001 ⁽²⁸⁾
Oxazépam	Benzodiazépine	Probable, peu d'études à l'appui	Ferner 2008 ⁽⁷⁾ , Leikin 2003 ⁽¹⁵⁾ , Prouty 1990 ⁽²¹⁾
Quétiapine	Antipsychotique atypique	Significative	OCME 2003 ⁽¹²⁾ , Drummer 2008 ⁽⁶⁾ , Leikin 2003 ⁽¹⁵⁾
Venlafaxine	Antidépresseur ISRN	Significative	OCME 2003 ⁽¹²⁾ , Reis 2007 ⁽¹⁴⁾ , Drummer 2008 ⁽⁶⁾ , Rodda 2006 ⁽¹⁸⁾ , Ferner 2008 ⁽⁷⁾

Tableau 3 - Caractéristique postmortem de 10 substances d'abus souvent consommées au Canada

Drogue	Classe	Statut-RPM	Référence
Amphétamine	Amphétamine	Probable, peu d'études à l'appui	Leikin 2003 ⁽¹⁵⁾ , Prouty 1990 ⁽²¹⁾ , Hilberg 1999 ⁽⁵⁾
Cocaïne/Benzoylcgonine	Psychotrope	Probable, peu d'études à l'appui	Drummer 2008 ⁽⁶⁾ , Leikin 2003 ⁽¹⁵⁾ , Prouty 1990 ⁽²¹⁾
Éthanol	Alcool	Aucune. Phénomènes de fermentation et de diffusion significatifs	Leikin 2003 ⁽¹⁵⁾
Héroïne/Monoacétylmorphine	Opioïde	Probable, peu d'études à l'appui	Leikin 2003 ⁽¹⁵⁾
LSD	Psychotrope	Inconnue	s. o.
MDA	Amphétamine	Probable, peu d'études à l'appui	Elliott 2005 ⁽²⁹⁾
MDEA	Amphétamine	Inconnue	s. o.
MDMA	Amphétamine	Significative	Drummer 2008 ⁽⁶⁾ , Leikin 2003 ⁽¹⁵⁾ , Elliott 2005 ⁽²⁹⁾
Méthamphétamine	Amphétamine	Significative	Drummer 2008 ⁽⁶⁾ , Leikin 2003 ⁽¹⁵⁾ , Prouty 1990 ⁽²¹⁾
MMDA	Amphétamine	Inconnue	s. o.

Le tableau 4 (page suivante) résume une partie de l'information retrouvée dans cet article. On peut constater la variabilité des concentrations sanguines mesurées dans l'artère fémorale (Groupes A, B et C) ou l'artère radiale (Groupe T) dans chacun des groupes. Bien que le groupe T incluait des personnes vivantes et que le groupe C incluait des personnes décédées, il s'agissait de la seule différence marquante entre ces deux groupes. Ainsi, pour chacun des antidépresseurs étudiés, un rapport des valeurs médianes entre le groupe T et le groupe C a été calculé. Ceci permet d'évaluer très sommairement l'importance de la RPM pour ces médicaments.

Tableau 4 - Concentrations sanguines mesurées chez des personnes vivantes et des cadavres pour différents antidépresseurs

Antidépresseurs mesurés	Intervalles de concentrations sanguines entre le 10 ^e et le 90 ^e percentile (mg/L)			Rapport valeurs médiane T/A
	Thérapeutique Vivant (T)	Décès par trauma (C)	Décès par intoxication médicamenteuse simple (A)	
Amitriptyline	0,01-0,1	0,1-0,4	1,0-6,7	4
Nortriptyline	0,02-0,2	0,1-0,7	1,6-4,5	3,8
Citalopram	0,02-0,1	0,1-0,7	1,5-27,0	6
Desméthylcitalopram	0,008-0,05	0,1-0,2	0,2-1,3	5
Clomipramine	0,02-0,2	0,1-0,6	0,8-4,7	2,9
Desméthylclomipramine	0,02-0,3	0,1-1,0	0,3-6,5	4
Fluoxétine	0,04-0,4	0,2-0,9	1,5-6,1	4
Norfluoxétine	0,06-0,3	0,1-0,8	0,4-1,2	3
Fluvoxamine	0,01-0,3	0,2-0,9	5,4-16,0	5,7
Imipramine	0,05-0,1	0,04-0,4	1,5-4,0	1,3
Désipramine	0,05-0,3	0,02-0,9	1,3-2,3	7
Mirtazapine	0,01-0,08	0,1-0,3	1,0-4,3	3,3
N-Desméthylmirtazapine	0,01-0,04	0,1-0,3	0,2-2,5	5
Moclobémide	0,04-2,0	0,2-2,5	16,0-51,0	1,5
Paroxétine	0,008-0,1	0,1-0,5	1,2-4,2	6,7
Sertraline	0,006-0,06	0,07-0,3	1,1-2,5	5
Trimipramine	0,01-0,2	0,1-0,6	2,1-9,2	3,3
Venlafaxine	0,01-0,2	0,1-1,0	6,7-95,0	5
O-Desméthylvenlafaxine	0,06-0,4	0,2-0,8	1,3-12,0	1,5

Adaptation de Reis et collab.⁽¹⁴⁾

Conclusion

Des changements considérables se produisent après la mort. Les concentrations sanguines ont généralement tendance à augmenter, mais elles peuvent aussi rester stables et dans de plus rares cas, diminuer. L'importance de ces changements dépend principalement du site de prélèvement, du délai entre le décès et les prélèvements, des conditions climatiques présentes en période postmortem avant les prélèvements sanguins, d'activités biologiques endogènes et des propriétés physico-chimiques des xénobiotiques impliqués.

L'instabilité postmortem de certains xénobiotiques, comme les médicaments de type antidépresseurs dont la concentration sanguine augmente progressivement avec le temps à la suite de la mort, peut rendre l'interprétation des résultats toxicologiques très difficile. À noter que l'urine et l'humeur vitrée ne sont pas des matrices reconnues pour subir les effets de la RPM. Une bonne compréhension de ces artefacts pouvant fausser la concentration des substances mesurées est essentielle afin d'identifier correctement les substances responsables des intoxications mortelles.

Pour toute correspondance

Pierre-Yves Tremblay
Institut national de santé publique du Québec
945, avenue Wolfe, 4^e étage, Québec (Québec) G1V 5B3
Téléphone : 418 650-5115, poste 4653
Télécopieur : 418 654-2148
Courriel : Toxicologie.Clinique@inspq.qc.ca

Références

- 1) Bureau du coroner. L'investigation et l'enquête du coroner. Loi sur la recherche des causes et des circonstances des décès (L R Q , C R-0 2) 2012;
- 2) Bureau du coroner. Rapport des activités des coroners en 2011. Loi sur la recherche des causes et des circonstances des décès (L R Q , C R-0 2) 2011; [En ligne] http://www.coroner.gouv.qc.ca/fileadmin/documents/publications/Rapport_activit%C3%A9s_coroners_2011.pdf
- 3) Pelissier-Alicot AL, Gaulier JM, Champsaur P, Marquet P. Mechanisms underlying post-mortem redistribution of drugs: a review. J Anal Toxicol 2003 Nov;27(8):533-44.
- 4) Pounder DJ, Jones GR. Post-mortem drug redistribution--a toxicological nightmare. Forensic Sci Int 1990 Apr;45(3):253-63.
- 5) Hilberg T, Ripel A, Slordal L, Bjorneboe A, Morland J. The extent of postmortem drug redistribution in a rat model. J Forensic Sci 1999 Sep;44(5):956-62.
- 6) Drummer OH. Postmortem Toxicological Redistribution. Essentials of Autopsy Practice 2008;1-21.
- 7) Ferner RE. Post-mortem clinical pharmacology. Br J Clin Pharmacol 2008 Oct;66(4):430-43.
- 8) Drummer OH. Forensic toxicology. EXS 2010;100:579-603.
- 9) Kennedy MC. Postmortem Drug Concentrations. Intern Med J 2009 Oct 22.
- 10) Moriya F, Hashimoto Y. Redistribution of diltiazem in the early postmortem period. J Anal Toxicol 2004 May;28(4):269-71.
- 11) Moriya F, Hashimoto Y. Redistribution of basic drugs into cardiac blood from surrounding tissues during early-stages postmortem. J Forensic Sci 1999 Jan;44(1):10-6.
- 12) Toxic drug concentrations. Office of the Chief Medical Examiner 2003-05-22; [En ligne] <http://www.ocme.unc.edu/toxicology/toxresults.shtml>
- 13) Ihama Y, Ageda S, Fuke C, Miyazaki T. [Autopsy case of aspirin intoxication: distribution of salicylic acid and salicyluric acid in body fluid and organs]. Chudoku Kenkyu 2007 Oct;20(4):375-80.
- 14) Reis M, Aamo T, Ahlner J, Druid H. Reference concentrations of antidepressants. A compilation of postmortem and therapeutic levels. J Anal Toxicol 2007 Jun;31(5):254-64.

- 15) Leikin JB, Watson WA. Post-mortem toxicology: what the dead can and cannot tell us. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003;41(1):47-56.
- 16) Linnet K, Lang LM, Johansen SS. Postmortem femoral blood concentrations of amlodipine. *J Anal Toxicol* 2011 May;35(4):227-31.
- 17) Hargrove VM, McCutcheon JR. Comparison of drug concentrations taken from clamped and unclamped femoral vessels. *J Anal Toxicol* 2008 Oct;32(8):621-5.
- 18) Rodda KE, Drummer OH. The redistribution of selected psychiatric drugs in post-mortem cases. *Forensic Sci Int* 2006 Dec 20;164(2-3):235-9.
- 19) Horak EL, Jenkins AJ. Postmortem tissue distribution of olanzapine and citalopram in a drug intoxication. *J Forensic Sci* 2005 May;50(3):679-81.
- 20) Levine B, Zhang X, Smialek JE, Kunsman GW, Frontz ME. Citalopram distribution in post-mortem cases. *J Anal Toxicol* 2001 Oct;25(7):641-4.
- 21) Prouty RW, Anderson WH. The forensic science implications of site and temporal influences on postmortem blood-drug concentrations. *J Forensic Sci* 1990 Mar;35(2):243-70.
- 22) O'Sullivan JJ, McCarthy PT, Wren C. Differences in amiodarone, digoxin, flecainide and sotalol concentrations between antemortem serum and femoral postmortem blood.
- 23) Luckenbill K, Thompson J, Middleton O, Kloss J, Apple F. Fentanyl postmortem redistribution: preliminary findings regarding the relationship among femoral blood and liver and heart tissue concentrations. *J Anal Toxicol* 2008 Oct;32(8):639-43.
- 24) Olson KN, Luckenbill K, Thompson J, Middleton O, Geiselhart R, Mills KM, Kloss J, Apple FS. Postmortem redistribution of fentanyl in blood. *Am J Clin Pathol* 2010 Mar;133(3):447-53.
- 25) Kristoffersen L, Oiestad EL, Opdal MS, Krogh M, Lundanes E, Christophersen AS. Simultaneous determination of 6 beta-blockers, 3 calcium-channel antagonists, 4 angiotensin-II antagonists and 1 antiarrhythmic drug in post-mortem whole blood by automated solid phase extraction and liquid chromatography mass spectrometry. Method development and robustness testing by experimental design. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2007 May 1;850(1-2):147-60.
- 26) Oertel R, Pietsch J, Arenz N, Zeitz SG, Goltz L, Kirch W. Distribution of metoprolol, tramadol, and midazolam in human autopsy material. *J Chromatogr A* 2011 Jul 29;1218(30):4988-94.
- 27) Vance C, McIntyre IM. Postmortem tissue concentrations of olanzapine. *J Anal Toxicol* 2009 Jan;33(1):15-26.
- 28) Merrick TC, Felo JA, Jenkins AJ. Tissue distribution of olanzapine in a postmortem case. *Am J Forensic Med Pathol* 2001 Sep;22(3):270-4.
- 29) Elliott SP. MDMA and MDA concentrations in antemortem and postmortem specimens in fatalities following hospital admission. *J Anal Toxicol* 2005 Jul;29(5):296-300.

INTÉRÊT DES OXIMES ET DU DOSAGE DE L'ACTIVITÉ CHOLINESTÉRASIQUE DANS LES INTOXICATIONS AIGUËS AUX INSECTICIDES CARBAMATES

Bilel Chefirat

Maître-assistant hospitalo-universitaire spécialiste en toxicologie, Service de pharmacologie toxicologie, Centre hospitalier universitaire d'Oran, et Laboratoire de recherche en santé environnement, Faculté de médecine, Université d'Oran, Algérie

Nawel Belabbaci

Maître-assistant hospitalo-universitaire spécialiste en toxicologie, Service de pharmacologie toxicologie, Centre hospitalier universitaire d'Oran, et Laboratoire de recherche en santé environnement, Faculté de médecine, Université d'Oran, Algérie

Nesrine Abourejaj

Maître-assistant hospitalo-universitaire spécialiste en toxicologie, Service de pharmacologie toxicologie, Centre hospitalier universitaire d'Oran, et Laboratoire de recherche en santé environnement, Faculté de médecine, Université d'Oran, Algérie

Haciba Rezk-Kallah

Professeur hospitalo-universitaire en toxicologie, Service de pharmacologie toxicologie, Centre hospitalier universitaire d'Oran, et Laboratoire de recherche en santé environnement, Faculté de médecine, Université d'Oran, Algérie

Résumé

Le présent article a pour objectif de susciter une approche plus rationnelle et scientifique des intoxications aux insecticides carbamates, basée sur la connaissance des mécanismes d'action, des données cinétiques et dynamiques et des stratégies diagnostiques et thérapeutiques adéquates. Il a été rédigé à la lumière d'une revue bibliographique et d'une synthèse des différentes publications faisant ressortir certains points essentiels concernant la toxicité intrinsèque des insecticides carbamates, le recours à un traitement régénérateur à base d'oximes pour la prise en charge des intoxications aiguës et enfin l'intérêt du dosage de l'activité des cholinestérases dans le diagnostic et le suivi biotoxicologiques de ces dernières.

Introduction

Les insecticides de la classe des carbamates anticholinestérasiques sont utilisés de façon extensive en agriculture pour lutter contre les insectes, les rongeurs, les champignons et les mauvaises herbes, mais aussi dans les ménages et dans les agglomérations urbaines pour lutter contre les moustiques et les vecteurs.^(1, 2) Avec les insecticides organophosphorés, les carbamates ont peu à peu remplacé les produits organochlorés puisqu'ils possèdent des propriétés insecticides importantes, persistent peu dans l'environnement et n'ont pas tendance à être bioaccumulés dans la chaîne alimentaire.⁽³⁻⁵⁾

Les représentants les plus communs sont : le carbaryl, l'aldicarbe, le carbofuran, le bendiocarb, le propoxur ou l'aprocarbe, le méthomyl, le pirimicarb, le forméтанate et l'oxamyl.^(3,6,7)

Les carbamates anticholinestérasiques ont des propriétés physico-chimiques, des modalités d'utilisation, une cinétique et un mode d'action globalement superposables à ceux de leurs homologues organophosphorés de même que le tableau clinique de l'intoxication aiguë. La différence majeure réside théoriquement dans l'hydrolyse rapide, en quelques heures (de 1 à 2 heures), de la liaison carbamate-enzyme qui est spontanément réversible en raison d'une fixation de type électrovalent et non covalent, sans phénomène de « vieillissement » de l'enzyme, mais avec destruction de l'insecticide.^(1-3,5,6,8-13) Ceci est à l'origine d'une symptomatologie moins sévère qu'avec les organophosphorés et surtout de plus courte durée, de l'ordre de 12 à 24 heures, sans toxicité cumulative. De plus, le passage à travers la barrière hémato-méningée est faible, les cholinestérasés cérébrales sont peu affectées et les signes neurologiques centraux nettement moins marqués.^(1,2,6,9,11-13)

Si ces éléments concourent à un pronostic globalement plus favorable des intoxications par les carbamates, la toxicité intrinsèque particulièrement élevée de certains d'entre eux ne doit pas être négligée. En effet, il est décrit que la toxicité aiguë des carbamates anticholinestérasiques est globalement très importante et même majeure dans le cas de l'aldicarbe, du carbofuran, du forméтанate et du méthomyl.^(2,3,12,14)

Toxicité des carbamates anticholinestérasiques

Les carbamates anticholinestérasiques agissent par une inhibition rapide des cholinestérasés des insectes ou nématodes cibles. Cette neurotoxicité explique à la fois leur efficacité comme insecticides, mais aussi leurs effets toxiques chez l'homme.

Le tableau clinique de l'intoxication aiguë résulte de l'intrication de trois syndromes dus à une stimulation excessive des récepteurs cholinergiques liée à une accumulation d'acétylcholine au niveau du système nerveux autonome, du système nerveux central et de la jonction neuromusculaire :^(2,11,13,15)

1. Le syndrome muscarinique est au premier plan. Il est responsable de : myosis, larmoiement, rhinorrhée, sialorrhée, hypersudation, bronchorrhée, bronchoconstriction, dyspnée, cyanose, œdème pulmonaire, hypotension, bradycardie voire bloc auriculo-ventriculaire, nausées, vomissements, diarrhée, ténésmes, incontinence urinaire et fécale.^(1,3,8,13,16)
2. Le syndrome nicotinique se traduit à la jonction neuromusculaire par myasthénie, fasciculations et crampes musculaires, puis par paralysie rapide des muscles respiratoires, et au niveau ganglionnaire, par une tendance à combattre les effets muscariniques d'où une mydriase, tachycardie, hypertension artérielle, pâleur, augmentation du taux des catécholamines circulantes avec leucocytose et hypokaliémie.^(1,3,13,16)
3. Enfin, l'accumulation d'acétylcholine dans le système nerveux central est responsable du syndrome central : agitation, irritabilité, anxiété, confusion, céphalées, ataxie, tremblements, convulsions tonico-cloniques, somnolence voire coma convulsif avec dépression respiratoire

et collapsus cardiovasculaire pouvant aboutir au décès.^(2,11,15-17) Les carbamates franchissent mal la barrière hémato-encéphalique, de sorte que les effets neurologiques centraux sont généralement moins marqués ou absents et les crises convulsives rares.^(3,10,11,13) Il est important de signaler que ce syndrome prédomine en cas d'intoxication chez le jeune enfant, avec troubles de la conscience pouvant aller au coma, hypotonie et plus rarement, convulsions; les signes muscariniques sont limités à une bradycardie et des diarrhées.^(10,18)

À noter qu'il est décrit dans la littérature que les comas, les décès par défaillance respiratoire et les séquelles postanoxiques sont fréquents dans les intoxications par les carbamates, en particulier celles par des dérivés fortement toxiques comme l'aldicarbe, le méthomyl et le carbofuran.^(2,3,11,14) Les mêmes complications qu'avec les organophosphorés (hypokaliémie, hyperglycémie, pancréatite aiguë) sont observées dans ces formes sévères, particulièrement en cas de retard de prise en charge. En revanche, bien que l'inhibition de l'estérase neurotoxique soit observée lors d'administration de certains carbamates, ces composés n'entraînent pas de vieillissement (aging) de l'enzyme et ne peuvent donc pas entraîner de syndrome intermédiaire ou retardé.^(2,10,12,16) En fait, certains de ces carbamates auraient même une action protectrice contre la neuropathie retardée induite par les organophosphorés.^(1,2) Deux publications font cependant état de signes de polynévrite des membres inférieurs apparus au décours d'une intoxication aiguë par le carbaryl et par le carbofuran.⁽¹²⁾

Intérêt des oximes dans la prise en charge thérapeutique des intoxications aiguës par les carbamates anticholinestérasiques

Le traitement de l'intoxication aiguë repose théoriquement sur la mise en œuvre précoce de mesures de réanimation symptomatiques et sur l'administration d'atropine à dose élevée.^(3,8,15,16,19,20)

L'atropine est l'antidote de choix des intoxications aux carbamates et en constitue une forte indication clinique.^(1,5,8,10,11,13) Elle doit être commencée avant toute confirmation biologique de l'intoxication.^(1,13) La régression de certains symptômes, sous l'effet de l'atropine, peut même être considérée comme un critère diagnostique complémentaire.⁽¹⁾

L'atropine est un antagoniste compétitif de l'acétylcholine essentiellement au niveau des récepteurs muscariniques post-synaptiques, à l'exception de la jonction neuromusculaire;^(2,6,12) elle contribue donc à corriger le bronchospasme, l'hypersécrétion bronchique, l'hypersalivation, la transpiration, les nausées, les signes digestifs et la bradycardie. Elle n'a en revanche que peu d'action sur l'atteinte neuromusculaire (signes neurologiques, faiblesse musculaire) et pas d'effet sur les cholinestérasés.^(1,6)

Si l'emploi d'oximes paraît théoriquement intéressant dans les intoxications par les produits anticholinestérasiques (réversibilité de la liaison toxique-cholinestérase périphérique, potentialisation de l'effet anticholinergique de l'atropine), leurs indications sont très limitées en pratique.⁽²⁰⁾ Elles ne sont classiquement retenues qu'en cas d'intoxications par les organophosphorés.⁽¹⁶⁾ En revanche, elles restent discutées et font encore l'objet de controverse dans les intoxications par les carbamates.^(1,2,10-13,17,20,21)

Certains auteurs considèrent que leur emploi est :

1. Pour le moins inutile :^(1,2,5,6,8,11-13,19,21) les intoxications par les carbamates seraient peu graves et la pralidoxime n'est que rarement nécessaire en raison de la brève durée de l'inhibition et de la réactivation spontanée des cholinestérases.^(2,6,8,10-13,15,17,20,21) Ceci est inexact.^(2,12) D'une part, la littérature décrit une toxicité aiguë majeure avec certains carbamates, en particulier l'aldicarbe, le méthomyl et le carbofuran. D'autre part, la durée de l'inhibition des cholinestérases est également discutable, l'effondrement des cholinestérases peut persister plus de 36 heures avec des dérivés comme l'aldicarbe voire deux semaines dans le cas du méthomyl.^(2,6,12,23)
2. Inefficace :^(15,20) si la pralidoxime a pu montrer quelque efficacité comme antidote chez l'animal avec certains carbamates comme l'aldicarbe, le carbofuran et le dioxacarbe, elle a été trouvée sans effets dans d'autres études avec le carbofuran et le méthiocarbe, voire antagoniste avec l'atropine pour le carbaryl. Même dans les cas où une action a été observée, elle est toujours très inférieure à celle de l'atropine.⁽¹⁾ Par ailleurs, une étude in vitro a été réalisée sur l'effet de la pralidoxime et de l'obidoxime sur des globules rouges humains prétraités par du paraoxon (organophosphoré), du méthomyl et de l'aldicarbe. Si l'efficacité in vitro était nette avec le paraoxon, aucune efficacité n'était notée sur les enzymes carbamylées.⁽¹⁸⁾
3. Dangereux (nocivités dues à leur toxicité propre),^(20,24) néfaste dans certains cas⁽¹⁹⁾ voire contre-indiqué :^(17,24) les oximes ne sont généralement pas recommandées.⁽³⁾ Elles peuvent même aggraver les manifestations toxiques,^(8,24) du carbaryl par exemple^(2,3,25,26) chez l'animal^(11,13) avec un renforcement passager de l'inhibition des cholinestérases,^(3,6,10-13,17) ce que dément l'analyse de l'observation. En réalité, c'est l'insuffisance de la prise en charge de l'œdème pulmonaire (aucune aspiration des sécrétions bronchiques, ni oxygénation, ni ventilation assistée ne sont mentionnées) et de l'atropinisation (moins de 10 mg ont été administrés) qui sont manifestement à l'origine du décès du malade.^(2,21)

Quelques observations remettent en cause ces notions et sont en faveur de leur utilité et leur efficacité, et soulignent leur innocuité :⁽¹²⁾

1. La pralidoxime s'est montrée efficace pour lever les fasciculations musculaires au cours d'intoxications sévères par l'aldicarbe et le méthomyl sans être délétère,^(1,2,11,27-29) mais on ne dispose pas de données suffisantes (essai clinique randomisé) pour recommander ou déconseiller son utilisation dans les intoxications par d'autres carbamates.^(2,10,13)
2. Une étude a été réalisée par Lifshitz et collab. chez 26 enfants intoxiqués par l'aldicarbe ou le méthomyl et traités par atropine et obidoxime. Ils ont tous guéri en 24 heures, sans exacerbation des signes cholinergiques.⁽¹⁸⁾
3. Burgess et collab. ont mentionné le cas d'un sujet de 43 ans dont le traitement par pralidoxime était considéré comme efficace sur les troubles neurologiques centraux induits par une intoxication à l'aldicarbe.⁽²⁷⁾ La pralidoxime ne traversant que très mal la barrière hémato-encéphalique,⁽²⁰⁾ la responsabilité de l'oxime dans la guérison reste à démontrer.⁽²⁷⁾

4. Ekins et Geller ont également trouvé la pralidoxime (à la dose de 500 mg/h en perfusion continue) efficace sur les fasciculations induites par une intoxication volontaire au méthomyl chez un homme de 52 ans. Ces signes cholinergiques périphériques sont classiquement traités par l'antidote.⁽³⁰⁾
5. Une revue des données cliniques et expérimentales de la littérature internationale de 1967 à 2001 a été réalisée, sur ce point, par Dachraoui et collab. concernant trois des carbamates les plus toxiques : aldicarbe, méthomyl et carbofuran.⁽²¹⁾ À titre d'exemple, 103 cas d'intoxications au méthomyl, dont 40 décès, ont été analysés. Le seul cas traité par pralidoxime a connu une évolution favorable après deux jours de réanimation. Si la pralidoxime est inapte à contrecarrer la liaison méthomyl-cholinestérase in vitro, son efficacité clinique pourrait être liée à la potentialisation de l'activité anticholinergique de l'atropine.⁽²⁰⁾ La pralidoxime semble en effet présenter un effet « atropine-like » par interaction avec les récepteurs cholinergiques, d'où des effets antimuscariniques, antinicotiniques et ganglioplégiques, qui multiplient par cinq le pouvoir anticholinergique de l'atropine.^(31,32)
6. Des 3 cas d'ingestions suicidaires d'une spécialité phytosanitaire à base de méthomyl, admis au Centre hospitalier universitaire d'Oran, 2 sont décédés. Le troisième cas a eu une évolution favorable malgré un tableau initial sévère ayant nécessité plus de deux semaines d'hospitalisation. Une critique peut être portée sur les modalités de mise en œuvre du traitement par la pralidoxime (doses et durée de traitement) qui ont entraîné la persistance de l'effondrement des cholinestérases chez le troisième cas. Il est donc difficile de déterminer l'efficacité clinique de la pralidoxime vu que les doses utilisées étaient faibles, y compris celles de l'atropine, mais cette étude a permis d'indiquer qu'en cas de diminution significative des cholinestérases dans le cas d'une intoxication aiguë au méthomyl, un traitement par oxime mérite d'être initié pour assurer une meilleure prise en charge thérapeutique et améliorer le pronostic vital de l'intoxication.⁽²³⁾

Pour conclure, restent justiciables du même traitement que les intoxications aux organophosphorés :

1. Les intoxications aux carbamates engageant le pronostic vital et réfractaires à l'atropine et aux mesures symptomatiques.^(2,10,13,33)
2. Les intoxications mixtes aux organophosphorés et aux carbamates.^(2,10,13,20,33)
3. Les tableaux cholinergiques sévères où l'insecticide pris est inconnu⁽²⁰⁾ ou qu'il n'est pas identifié.^(2,10,33)

Intérêt du dosage des cholinestérases dans le diagnostic et le suivi biotoxicologiques des intoxications aiguës par les carbamates anti-cholinestérasiques

Comme les insecticides organophosphorés, les carbamates inhibent l'activité des cholinestérases dans le sang, le cerveau et la plupart des autres tissus, de sorte que l'acétylcholine s'accumule au niveau des synapses du système autonome, de certaines synapses du système nerveux central et des terminaisons nerveuses.^(2, 3, 13)

La valeur du dosage des cholinestérases dans le diagnostic biotoxicologique et le suivi des intoxications aux carbamates est également discutée :⁽¹⁹⁾

1. Certains auteurs considèrent que ce dosage n'est pas utile⁽¹⁵⁾ et n'est pas contributif en raison de l'évolution rapide et favorable de l'intoxication.⁽¹³⁾
2. D'autres lui confèrent un intérêt diagnostique limité, car l'inhibition des cholinestérases n'est en général que transitoire (1 à 2 heures) et les estérases inhibées sont décarbamylées et régénérées pendant l'opération de dosage (in vitro), en particulier en cas de dilution de l'échantillon.^(1,34) En outre, la plupart des laboratoires ne maîtrisent pas la technique spéciale permettant de déterminer l'activité des cholinestérases des globules rouges en présence de carbamates.⁽¹³⁾ Les conditions de prélèvement et de transport de l'échantillon sont particulièrement critiques.⁽¹²⁾ Ainsi, l'analyse doit être effectuée très rapidement après l'intoxication, le prélèvement analysé immédiatement (ou congelé immédiatement) avec une quantité minimale de substrat et une dilution également minimale.^(1,2,8,12)
3. Dans une troisième position, un dosage précoce de l'activité cholinestérasique par méthode enzymatique permet de confirmer le diagnostic d'intoxication aux carbamates,^(1,2,11,12,16,35,36) d'abord évoqué par le contexte clinique du patient,⁽³⁵⁾ sans intérêt pour le suivi de l'intoxication compte tenu de sa rapide normalisation.^(2,11,36) Une série de 152 cas d'intoxications aiguës à l'aldicarbe, dont 131 suicidaires, a été admise au Centre hospitalier universitaire d'Oran entre 2005 et 2007. L'analyse biotoxicologique en urgence s'est basée sur le dosage de l'activité cholinestérasique sérique chez 140 patients. Les BChE étaient modérément basses chez 38 % des cas et effondrées chez 29 % témoignant de la sévérité de l'intoxication. Ce test s'est avéré un très bon marqueur de l'intoxication par ce type de produits; il a permis de confirmer rapidement le diagnostic, de garantir une prise en charge spécifique en validant le recours à un traitement régénérateur à base de pralidoxime et d'en juger l'efficacité. De plus, l'inhibition des cholinestérases plasmatiques s'est révélée, dans certains cas, prolongée d'où l'intérêt du dosage de ces enzymes dans le suivi biotoxicologique des intoxications aiguës. Il faut garder à l'esprit que, bien que la vitesse de régénération de l'enzyme liée au carbamate soit relativement rapide en comparaison à celle de l'enzyme phosphorylée (en cas d'intoxication par les organophosphorés), elle serait plus lente avec certains carbamates comme c'est le cas de l'aldicarbe.⁽⁷⁾

Comme rappel, les cholinestérases existent chez l'homme sous deux formes distinctes par leur origine, leur structure, leur spécificité d'action (affinité) et leur fonction physiologique :

1. L'acétylcholinestérase (AChE), acétylcholine-acétylhydrolase ou cholinestérase érythrocytaire (globulaire) ou encore, cholinestérase vraie : son affinité est presque exclusivement spécifique de son substrat naturel, l'acétylcholine. Synthétisée dans le globule rouge, elle est présente au niveau des synapses dans le tissu nerveux et à la jonction neuromusculaire. Son rôle physiologique est d'assurer le fonctionnement des synapses acétylcholinergiques, en évitant l'accumulation du neurotransmetteur. Cette enzyme a une activité des plus rapides; elle est capable d'hydrolyser 4000 molécules d'acétylcholine par site et par seconde.
2. La butyrylcholinestérase (BChE), acylcholine-acylhydrolase ou cholinestérase sérique (plasmatique) ou encore, autrefois appelée pseudocholinestérase : son affinité est beaucoup

plus large, elle peut hydrolyser un grand nombre d'esters synthétiques et naturels (butyrylthiocholine, acétylcholine et succinylcholine). Elle est retrouvée dans le plasma ou le sérum, dans le foie (siège de sa synthèse), le pancréas, l'intestin et d'autres tissus. Son rôle physiologique n'est actuellement pas connu.^(6,8,35)

La mesure des AChE (AChG : activité cholinestérasique globulaire) est un meilleur indicateur de l'activité cholinestérasique au niveau des synapses neuronales que celle des BChE (AChS : activité cholinestérasique sérique).⁽¹⁵⁾ Ce test, plus fiable,⁽²⁰⁾ est plus difficile à déterminer.⁽¹⁵⁾ La plupart des laboratoires ne maîtrisent pas la technique spéciale permettant de déterminer l'AChG en présence de carbamates.⁽¹³⁾ Les AChE sont inhibées plus lentement par les carbamates méthylés ou diméthylés *in vitro*, et leur réactivation spontanée est également plus lente.⁽²⁰⁾ Elles se régénèrent classiquement au rythme de 1 % par jour, correspondant au renouvellement des globules rouges au niveau de la moelle osseuse hématopoïétique.⁽³⁵⁾ La mesure de l'activité de ces enzymes permet plutôt d'établir un suivi biologique d'une intoxication chronique chez des personnels exposés aux phytosanitaires carbamates. Il importe de signaler à ce propos que certains carbamates inhibent préférentiellement l'AChE à la BChE.⁽⁸⁾

Malgré des défauts de spécificité, la mesure de l'AChS, plus facile à réaliser et plus sensible que celle de l'AChG,^(15,35) est indiquée pour confirmer rapidement le diagnostic de l'intoxication aiguë.^(1,35) Par ailleurs, elle redevient normale plus rapidement (4 semaines) que l'AChG (de 5 semaines à 4 mois) en raison d'une synthèse au niveau hépatique.^(15,35) De ce fait, la mesure de l'AChS est aussi indiquée pour le suivi évolutif de l'intoxication. En revanche, ce dosage doit être interprété avec prudence dans ce type d'intoxication. L'activité des BChE peut être spontanément abaissée en dehors de toute intoxication en fonction de variations physiologiques au cours de la journée, de paramètres génétiques (génotype, âge, sexe), d'une grossesse en cours (les trois premiers mois et jusqu'à deux à quatre jours après la délivrance), de certains médicaments (métopropramide, cytotoxiques, antibiotiques, bambutérol, morphine, codéine, succinylcholine) ou de pathologies diverses (malnutrition, inflammations chroniques, hépatite chronique, cirrhose hépatique, réactions de sensibilisation, tumeurs malignes, brûlures étendues).^(1,15,20) Quant aux AChE, elles peuvent varier de 10 % chez un même sujet, la variation interindividuelle pouvant être nettement plus importante. La détection d'une baisse modérée de ce type d'enzyme implique donc la connaissance préalable du taux normal de l'individu. Ceci est particulièrement vrai pour la surveillance d'exposition professionnelle. Les autres causes de dépression des AChE sont rares : quelques cas ont été rapportés dans l'anémie de Biermer ou après un traitement antimalarique.⁽¹⁾

Il en ressort enfin que la mesure de l'activité des cholinestérasases confirme rapidement l'intoxication aiguë aux carbamates d'abord évoquée par le tableau cholinergique, contribue à garantir une prise en charge spécifique de l'intoxication par l'instauration d'un traitement régénérateur afin de réactiver au plus vite les cholinestérasases, et pourra permettre de juger de l'efficacité de ce traitement et de la rémission progressive de l'intoxiqué.

Conclusion

Les carbamates inhibent les différentes cholinestérases de l'organisme de manière réversible. La crise cholinergique provoquée est en général moins forte et de durée plus courte que dans le cas des organophosphorés. Le pronostic est globalement plus favorable, mais la toxicité intrinsèque particulièrement élevée de certains carbamates ne doit pas être négligée. Ceci est évoqué dans plusieurs publications et soulève la question de la légitimité du postulat attribuant un caractère constamment réversible à la liaison enzyme-carbamate.^(16,17) La mise en œuvre de moyens de réanimation doit être précoce en cas d'intoxication aiguë. L'atropine reste le traitement de référence et, en pratique, les oximes doivent être proposées sans hésitation et sans délai devant tout tableau cholinergique aigu. Le dosage précoce de l'activité cholinestérasique sérique ou globulaire permet de poser le diagnostic biotoxicologique de l'intoxication aiguë aux carbamates insecticides.

Pour toute correspondance

Bilel Chefirat
Service de pharmacologie toxicologie
Centre hospitalier universitaire d'Oran
76, boulevard Benzerdjeb, 31000 Oran, Algérie
Téléphone : 213 (0) 41 40 14 00 / 41 41 49 49
Télécopieur : 213 (0) 41 40 14 00 / 41 41 49 49
Courriel : chefirat.bilel@gmail.com

Références

- 1) Pontal PG. Insecticides carbamates. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Toxicologie-Pathologie professionnelle, 16-059-B-10. Paris : Editions Elsevier Masson SAS 1977 : 4 p.
- 2) Testud F, Grillet JP. Insecticides organophosphorés, carbamates, pyréthrinoïdes de synthèse et divers. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Toxicologie-Pathologie professionnelle, 16-059-C-10. Paris : Editions Elsevier Masson SAS 2007 : 24 p.
- 3) Dauberschmidt C, Wenning R. Pesticides. In : Kintz P (coordinateur). Toxicologie et pharmacologie médico-légales. Paris : Editions scientifiques et médicales Elsevier 1998 : 595-642.
- 4) Samuel O, Carrier G, Lefebvre L. Document d'appui à la définition nosologique : atteinte de systèmes consécutive à une exposition aux insecticides organophosphorés ou carbamates. Québec : Institut National de Santé Publique du Québec INSPQ 2007 : 3-14.
- 5) Viala A. Les pesticides. Eléments de toxicologie. Paris : Editions Tec & Doc Lavoisier et Editions Médicales Internationales 1998 : 365-378.
- 6) Malbrancque S. L'aldicarbe (TEMIK® 10 G) : un insecticide nématocide à base de carbamate. Université de Montpellier1 2004 : 49 p.

- 7) Rezk-kallah H, Chefirat B, Boularas E, Rezk-kallah B. Intoxications aiguës à l'aldicarbe (RAT-KILLER STRONG®) : à propos de 152 cas admis en milieu hospitalier. Congrès mixte international de Toxicologie. Essaouira : 16-18 Octobre 2008.
- 8) Lauwerys RR. Insecticides carbamates. Insecticides, acaricides, nématocides. Pesticides. In : Lauwerys RR (coordinateur). Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. Paris : Masson 2000 : 783-785.
- 9) Ragoucy-Sengler C, Orgaer C, Simonetti M, Salin J, Demolis M, Gatibelza G, Gravillon F, Lucinus MF, Michaux C. Intoxications aiguës à l'aldicarbe (TEMIK®) : de la bananeraie à la tasse de café. Bulletin d'Alerte et de Surveillance Antilles Guyane BASAG 2007 : 4-8.
- 10) Saviuc P, Hanna J. Carbamates. Intoxications par insecticides. In : Danel V, Barriot P (coordinateurs). Intoxications aiguës en réanimation. Paris : Arnette 1999 : 217-230.
- 11) Testud F. Carbamates. Pesticides 1e partie : généralités, insecticides. In : Testud F (coordinateur). Pathologie toxique en milieu de travail. Paris : ESKA et LACASSAGNE 1998 : 341-363.
- 12) Testud F. Les carbamates anticholinestérasiques. In : Testud F, Garnier R, Delemotte B (coordinateurs). Toxicologie humaine des produits phytosanitaires « Tome I ». Paris : Editions ESKA et LACASSAGNE 2001 : 91-104.
- 13) Vale JA. Les carbamates insecticides. Intoxications par les insecticides organophosphorés et par les carbamates. In : Jaeger A, Vale JA (coordinateurs). Intoxications aiguës. Paris : Edition Elsevier 1999 : 381-392.
- 14) Ferslew KE, Hagardorn AN, McCormick WF. Poisoning from oral ingestion of carbofuran (Furadan 4F), a cholinesterase-inhibiting carbamate insecticide, and its effects on cholinesterase activity in various biological fluids. Journal of Forensic Science. 1992; 37(1) : 337-344.
- 15) Gaudreault P. Toxicologie des carbamates. Cas Clinique : intoxication à la ferme. Bulletin d'Information Toxicologique. 1998; 14(3) : 2-4.
- 16) Zagagnoni C, Testud F. Intoxication grave et prolongée suite à une ingestion volontaire de carbaryl. VIGIttox. 2003; 23 : 2.
- 17) Centre Suisse d'Information Toxicologique CSIT et Université de Zurich. Pesticides. Mesures d'urgence dans les intoxications aiguës. 2003 : 3 p.
- 18) Lifshitz M, Sofer S, Shahak E, Rotenberg M, Almog S, Tamiri T. Carbamate poisoning and oxime treatment in children : a clinical and laboratory study. Pediatrics. 1994; 93 (4) : 652-655.
- 19) Conso F, Marest JL. Carbamates hétérocycliques anticholinestérasiques. Insecticides organiques de synthèse. Insecticides. Produits phytosanitaires. In : Bismuth C, Baud F, Conso F, Dally S, Fréjaville JP, Garnier R, Jaeger A (coordinateurs). Toxicologie clinique. Paris : Flammarion Médecine-Sciences 2000 : 511-553.

- 20) Jarlet E, Bédry R, Berthomier JM, Corbin JC, Campinos JL, Harms JD, Cros JP, Favarel-Garrigues JC. Incidence et caractéristiques des intoxications graves au méthomyl (carbamate anticholinestérasique) à l'île de la Réunion. *Réanimation Urgences*. 2000; 9(3) : 177-184.
- 21) Dachraoui A, Testud F, Descotes J. Carbamates anticholinestérasiques et oximes : 30 ans de controverse, revue de la littérature et proposition thérapeutique. Quarantième congrès de toxicologie clinique. Tunis : 24-27 Mars 2002.
- 22) Danel V, Tournoud C, Lheureux P, Saviuc P, Hantson P, Baert A, Nisse P. Atropine sulfate (Atropine®). Antidotes indispensables aux urgences. *Antidotes. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Médecine d'urgence, 25-030-A-30*. Paris : Editions Elsevier Masson SAS 2007 : 10 p.
- 23) Chefirat B, Boukhoubza Z, Mehtougui K, Sahraoui A, Sehaba H, Djebli-Mokhtari H, Rezk-kallah H. Intoxications aiguës au méthomyl (LANNATE®) : à propos de trois observations. Deuxièmes journées internationales de Toxicologie. Alger : 3-4 Décembre 2008.
- 24) Reichl FX. Carbamates. Biocides. Guide pratique de toxicologie. Paris : De Boeck 2004 : 186-203.
- 25) Lieske CN, Clark JH, Maxwell DM, Zoefel LD, Sultan WE. Studies of the amplification of carbaryl toxicity by various oximes. *Toxicology Letters*. 1992; 62(2-3) : 127-137.
- 26) Natoff IL, Reiff B. Effect of oximes on the acute toxicity of anticholinesterase carbamates. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1973; 25(4) : 569-575.
- 27) Burgess JL, Bernstein JN, Hurlbut K. Aldicarb poisoning : a case report with prolonged cholinesterase inhibition and improvement after pralidoxime therapy. *Archives of Internal Medicine*. 1994; 154 : 221-224. Réimprimé dans : Pope AM, Rall DP. *Environmental medicine : integrating a missing element into medical education*. Washington : National Academy Press 1995 : 558-561.
- 28) Covaci A, Manirakiza P, Coucke V, Beckers R, Jorens PG, Schepens P. A case of aldicarb poisoning : a possible murder attempt. *Journal of Analytical Toxicology*. 1999; 23(4): 290-293.
- 29) Ragouc-Sengler C, Tracqui A, Chavonnet A, Daijardin JB, Simonetti M, Kintz P, Pileire B. Aldicarb poisoning. *Human & Experimental Toxicology*. 2000; 19(12) : 657-662.
- 30) Ekins BR, Geller RJ. Methomyl-induced carbamate poisoning treated with pralidoxime chloride. *Western Journal of Medicine*. 1994; 161(1) : 68-70.
- 31) Bismuth C. Les oximes. In : Baud FJ, Barriot P, Riou B (coordinateurs). *Les antidotes*. Paris : Masson 1992 : 227-46.
- 32) Kouraichi N, Thabet H. Prise en charge des intoxications organophosphorées aux urgences. *Urgences*. 2008 : 781-788.

- 33) Kurtz P. Pralidoxime in the treatment of carbamate intoxication. American Journal of Emergency Medicine. 1990; 8(1) : 68-70.
- 34) Rotenberg M, Almog S. Evaluation of the decarbamylation process of cholinesterase during assay of enzyme activity. Clinica Chimica Acta. 1995; 240(2) : 107-116.
- 35) Cardon N, Vaillant C, Cren P, Gruffat B, Rappold JP, Corbé H. Intoxication aiguë au pesticide organophosphoré et activités des cholinestérases. Annales de Biologie Clinique. 2005; 63(3) : 329-334.
- 36) Pinakini KS, Mohan Kumar TS. Serial cholinesterase estimation in carbamate poisoning. Journal of Clinical Forensic Medicine. 2006; 13(5) : 274-276.

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

Myriam Berruyer, candidate au D. Pharm.

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

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

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

Delphine Merger, candidate au D. Pharm.

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

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

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

Résumé

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

Introduction

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Méthode

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

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

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

Résultats

Revue de la littérature

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

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

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

Interprétations des résultats

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

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

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

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

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

Cyclophosphamide

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

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

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

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

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

Ifosfamide

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

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

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

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

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

Anthracyclines

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

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

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

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

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

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

Méthotrexate

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

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

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

5-Fluorouracil

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

Paclitaxel et gemcitabine

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

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

Platines

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

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

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

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

Corrélation avec la quantité de médicaments dangereux manipulée

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

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

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

Travailleurs à risque

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

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

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

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

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

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

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

En somme

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

Enjeux et perspectives de la surveillance biologique

Enjeux

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Au cours de l'année 2013, nous prévoyons :

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

Conclusion

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

Remerciements

Sylvie Bédard, M. Sc., M. Sc.(A)

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

Michel Lefebvre, M. Sc.

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

Pour toute correspondance

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

Références

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

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

- 14) Fransman W, Peelen S, Hilhorst S, Roeleveld N, Heederik D, Kromhout H. A pooled analysis to study trends in exposure to antineoplastic drugs among nurses. *Ann Occup Hyg.* 2007 Apr;51(3):231-9.
- 15) Sottani C, Porro B, Comelli M, Imbriani M, Minoia C. An analysis to study trends in occupational exposure to antineoplastic drugs among health care workers. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2010 Oct 1;878(27):2593-605.
- 16) Wick C, Slawson MH, Jorgenson JA, Tyler LS. Using a closed-system protective device to reduce personnel exposure to antineoplastic agents. *Am J Health SystPharm.* 2003 Nov 15;60(22):2314-20.
- 17) Yoshida J, Tei G, Mochizuki C, Masu Y, Koda S, Kumagai S. Use of a closed system device to reduce occupational contamination and exposure to antineoplastic drugs in the hospital work environment. *Ann Occup Hyg.* 2009 Mar;53(2):153-60.
- 18) Mader RM, Rizovski B, Steger GG, Wachter A, Kotz R, Rainer H. Exposure of oncologic nurses to methotrexate in the treatment of osteosarcoma. *Arch Environ Health.* 1996 Jul-Aug;51(4):310-4.
- 19) Minoia C, Turci R, Sottani C, Schiavi A, Perbellini L, Angeleri S, Draicchio F, Apostoli P. Application of high performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry in the environmental and biological monitoring of health care personnel occupationally exposed to cyclophosphamide and ifosfamide. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 1998;12(20):1485-93.
- 20) Sottani C, Turci R, Perbellini L, Minoia C. [The determination of urinary cyclophosphamide at low concentration levels by liquid-liquid extraction and HPLC/MS/MS analysis]. *G Ital Med Lav Ergon.* 1998 Oct-Dec;20(4):239-42. Italian. PubMed PMID: 9987616.
- 21) Turci R, Sottani C, Ronchi A, Minoia C. Biological monitoring of hospital personnel occupationally exposed to antineoplastic agents. *Toxicol Lett.* 2002 Aug 5;134(1-3):57-64.
- 22) Cavallo D, Ursini CL, Perniconi B, Francesco AD, Giglio M, Rubino FM, Marinaccio A, Iavicoli S. Evaluation of genotoxic effects induced by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes and exfoliated buccal cells of oncology nurses and pharmacy employees. *Mutat Res.* 2005 Nov 10;587(1-2):45-51.
- 23) Barbieri A, Sabatini L, Indiveri P, Bonfiglioli R, Lodi V, Violante FS. Simultaneous determination of low levels of methotrexate and cyclophosphamide in human urine by micro liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2006;20(12):1889-93.
- 24) Sottani C, Rinaldi P, Leoni E, Poggi G, Teragni C, Delmonte A, Minoia C. Simultaneous determination of cyclophosphamide, ifosfamide, doxorubicin, epirubicin and daunorubicin in human urine using high-performance liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry: bioanalytical method validation. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2008 Sep;22(17):2645-59.

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

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

- 48) Sugiura S, Nakanishi H, Asano M, Hashida T, Tanimura M, Hama T, Nabeshima T. Multi-center study for environmental and biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in Japan. *J Oncol Pharm Pract.* 2011 Mar;17(1):20-8.
- 49) Yoshida J, Koda S, Nishida S, Yoshida T, Miyajima K, Kumagai S. Association between occupational exposure levels of antineoplastic drugs and work environment in five hospitals in Japan. *J Oncol Pharm Pract.* 2011 Mar;17(1):29-38.
- 50) Venitt S, Crofton-Sleigh C, Hunt J, Speechley V, Briggs K. Monitoring exposure of nursing and pharmacy personnel to cytotoxic drugs: urinary mutation assays and urinary platinum as markers of absorption. *Lancet.* 1984 Jan 14;1(8368):74-7.
- 51) Nygren O, Lundgren C. Determination of platinum in workroom air and in blood and urine from nursing staff attending patients receiving cisplatin chemotherapy. *Int Arch Occup Environ Health.* 1997;70(3):209-14.
- 52) Deschamps F, Lesage FX, Marinutti-Liberge V, Lamiable D, Millart H. Assessment of occupational exposure to cytotoxic drugs with platinum. *Inhal Toxicol.* 2007 Mar;19(3):309.
- 53) Konate A, Poupon J, Villa A, Garnier R, Hasni-Pichard H, Mezzaroba D, Fernandez G, Pocard M. Evaluation of environmental contamination by platinum and exposure risks for healthcare workers during a heated intraperitoneal perioperative chemotherapy (HIPEC) procedure. *J Surg Oncol.* 2011 Jan 1;103(1):6-9.
- 54) Ndaw S, Denis F, Marsan P, d'Almeida A, Robert A. Biological monitoring of occupational exposure to 5-fluorouracil: urinary α -fluoro- β -alanine assay by high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry in health care personnel. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2010 Oct 1;878(27):2630-4.
- 55) DRUGDEX® System [Base de données en ligne]. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare. Mis à jour périodiquement. (consulté le 2013-01-18).
- 56) UpToDate [Base de données en ligne]. Waltham, MA: Basow, DS (Ed). 2013. Mis à jour périodiquement. (consulté le 2013-01-21).
- 57) Yuki M, Sekine S, Takase K, Ishida T, Sessink PJ. Exposure of family members to anti-neoplastic drugs via excreta of treated cancer patients, *J Oncol. Pharm. Pract.* 2012 Oct.11 [Epub ahead of print].

ANNEXE

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

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

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

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

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

Auteurs Pays Année	Population (n) Types de professionnels	Médicaments Méthode analytique LOD et LOQ	Collecte urinaire Période de collecte Type d'échantillon Mode de recueil	Résultats* Concentration des échantillons urinaires positifs	Résultats Proportion de prélèvements et/ou de travailleurs avec résultats positifs au médicament recherché Autres commentaires
Ensslin et collab. Allemagne 1994	Exposé (21) • Pharmaciens (PDD) • ATP (PDD) • Infirmières (PDD) Non exposé (PDD)	PT <i>Analyse voltamétrique</i> LOD = 1,8 ng/L LOQ = 4 ng/L	<i>Période non décrite</i> Urine/24 h Recueil à compter de la première préparation de PT de la journée pour ATP et pharmaciens (exposé) Recueil non décrit pour les infirmières exposées et les non exposées	Exposé Intervalle échantillons positifs : 3,5-34,4 ng/L ou 2-57,6 ng/g de créatinine Non exposé Moyenne ± Écart-type : 5,3±2,6 ng/L Intervalle échantillons positifs : 2,1-15,2 ng/L ou 2,3-10,4 ng/g de créatinine	Exposé 8/21 (38 %) travailleurs 14/52 (27 %) échantillons urinaires Non exposé PDD
Ensslin et collab. Allemagne 1994b	Exposé (21) • Pharmaciens (PDD) • ATP (PDD) • Infirmières (PDD)	CP <i>GC avec capture d'électrons</i> LOD = 2,5 µg/L LOQ = PDD	<i>Période non décrite</i> Urine/24 h Recueil à compter de la première manipulation de CP et/ou IF de la matinée	Exposé Moyenne = 11,4 µg/24 h ou 6,8 µg/g de créatinine Intervalle échantillons positifs : 3,5-38 µg/24 h ou 1,5-10,9 µg/g de créatinine	Exposé 10/21 (47,6 %) travailleurs 12/31 (38,7 %) échantillons urinaires Pas de relation entre la quantité de CP excrétée et la quantité manipulée
		IF <i>GC avec capture d'électrons</i> LOD = 2,5 µg/L LOQ = PDD		Exposé Moyenne = 9 µg/24 h 9,7 µg/g de créatinine Intervalle échantillons positifs : 5-12,7 µg/24 h ou 5,5-15,5 µg/g de créatinine	Exposé 4/21 (19 %) travailleurs 4/21 (19 %) échantillons urinaires Pas de relation entre la quantité d'IF excrétée et la quantité manipulée
Sessink et collab. Pays-Bas 1994	Exposé (4) • Opérateur (1) • Peseur (1) • Contrôleur (1) • Emballeur (1) (secteur industriel de production)	FBAL <i>GC-MS</i> LOD = 60 ng/mL LOQ = PDD	<i>Période non décrite</i> Urine/24 h Recueil à compter de la première heure du quart de travail; volumes urinaires et périodes d'excrétions obtenus notés	Exposé 50 µg/780 mL (urines recueillies entre 10 et 13,8 h)	Exposé 1/4 (25 %) travailleurs • 1/1 (100 %) peseur

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Auteurs Pays Année	Population (n) Types de professionnels	Médicaments Méthode analytique LOD et LOQ	<i>Collecte urinaire</i> <i>Période de collecte</i> <i>Type d'échantillon</i> <i>Mode de recueil</i>	Résultats* Concentration des échantillons urinaires positifs	Résultats Proportion de prélèvements et/ou de travailleurs avec résultats positifs au médicament recherché Autres commentaires
Pethran et collab. Allemagne 2003 (suite)		EPI <i>HPLC</i> LOD = 6,1 ng/L LOQ = 11,0 ng/L		Exposé • Cycle 1 : Min-Max : [$< 6,1$ -65 ng/L] • Cycle 2 : Min-Max : [$< 6,1$ -49 ng/L] • Cycle 3 : Min-Max : [$< 6,1$ -182 ng/L]	Exposé 10/100 (10 %) travailleurs 45/1752 (2,6 %) échantillons urinaires • Cycle 1 = 18/788 (2,3 %) échantillons urinaires • Cycle 2 = 4/661 (0,61 %) échantillons urinaires Cycle 3 = 23/303 (7,6 %) échantillons urinaires
		IDA <i>HPLC</i> LOD = 11,5 ng/L LOQ = 22,5 ng/L		Exposé $< 11,5$ ng/L	Exposé 0/100 (0 %) travailleurs 0/PDD (0 %) échantillons urinaires
		DAUNO <i>HPLC</i> LOD = 35 ng/L LOQ = 95,2 ng/L		Exposé < 35 ng/L	Exposé 0/100 (0 %) travailleurs 0/PDD (0 %) échantillons urinaires
		PT <i>Analyse voltamétrique</i> LOD = 1 ng/L LOQ = PDD		Exposé Médiane [Min-Max] • Cycle 1 : 6,2 [1,4-107 ng/L] ou 8,8 [0,7-65 ng/g de créatinine] • Cycle 2 : 8,3 [2,8-84 ng/L] ou 11,9 [1,2-78 ng/g de créatinine] • Cycle 3 : 8,5 [3,4-66 ng/L] ou 11,7 [2,7-64 ng/g de créatinine] • Urine du lundi ◦ Cycle 1 : 6,9 [2,5-100 ng/L] ou 5,6 [0,9-41 ng/g de créatinine] ◦ Cycle 2 : 7,2 [2,9-83 ng/L] ou 6,6 [2,1-38 ng/g de créatinine] ◦ Cycle 3 : 7,5 [4,8-140 ng/L] ou 7,1 [1,9-78 ng/g de créatinine] • Cycle 0 : 7,2 [2,3-71 ng/L] ou 6,2 [0,9-72 ng/g de créatinine]	Exposé PDD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

