



Reçu le :  
4 juin 2010  
Accepté le :  
23 août 2010

Disponible en ligne sur  

**ScienceDirect**  
 www.sciencedirect.com

# Manipulation des médicaments anticancéreux à l'hôpital : le point sur l'exposition et sur les mesures de prévention

Handling of antineoplastic drugs in the hospital: Focus on exposure and on protective measures

P. Le Garlantezec<sup>a,\*</sup>, N. Rizzo-Padoin<sup>b</sup>, V. Lamand<sup>a</sup>, O. Aupée<sup>a</sup>, H. Broto<sup>a</sup>, D. Alméras<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Service de pharmacie, hôpital d'instruction des armées du Val-de-Grâce, 74, boulevard de Port-Royal, 75230 Paris cedex 05, France*

<sup>b</sup> *Unité radiopharmacie, service de pharmacie, groupe hospitalier Lariboisière, AP-HP, 2, rue Ambroise-Paré, 75475 Paris cedex 10, France*

## Summary

**Aim of the study.** To make a focus on the occupational exposure to antineoplastic drugs, which involves many hospital staff (such as pharmacy technicians, nurses, physicians, pharmacists) who may come into contact with these toxic agents during all stages of their use in health facilities: receipt, storage, preparation, waste management, transportation and administration.

**Method.** A synthesis of current knowledge is made from literature Data.

**Results.** Following contact with antineoplastic agents, mainly by dermal absorption or by inhalation, mutagenic, teratogenic and carcinogenic effects may occur. The transfer of contamination in rooms away from the preparation area, especially those dedicated to the administration, is also supported by studies that show exposure of nurses who may wrongly, feel safe. To address these identified risks, the lawmaker and learned societies have published official documents and guidelines. In 2004, a summary of the new guidelines on the safe handling of cytotoxic agents was conducted by the National Institute for occupational safety and health. Today, all published guidelines include teaching and rigorous training, certification programs and use of personal protective equipment (gloves, disposable gown, respiratory protection) and mass protective equipment (handling specially designed handling equipment such as safety cabinet or isolator). Innovative preparation devices such as closed-system drug transfer devices have been for some years an effective solution to minimize contamination at the source by limiting the generation of aerosols or leakages during preparation. Some studies have proved their effectiveness.

## Résumé

**But de l'étude.** Faire une mise au point sur l'exposition professionnelle aux médicaments cytotoxiques à l'hôpital qui concerne de nombreux acteurs (préparateurs en pharmacie, infirmiers, médecins, pharmaciens). Ces personnels exposés peuvent être en contact avec ces produits toxiques au cours de toutes les étapes d'utilisation à l'hôpital : réception, stockage, préparation, gestion des déchets, transport et administration.

**Méthode.** Une synthèse des connaissances actuelles est réalisée à partir de données bibliographiques.

**Résultats.** À la suite d'un contact avec des agents cytotoxiques, principalement par passage transcutané ou par inhalation, des effets mutagènes, tératogènes et cancérogènes peuvent se produire. Le transfert de la contamination dans des locaux éloignés de la zone de préparation, en particulier ceux dédiés à l'administration, est également étayé par des études qui montrent l'exposition des personnels infirmiers qui peuvent se sentir, à tort, en sécurité. Face à ces risques identifiés, le législateur et les sociétés savantes ont édité des textes officiels et des référentiels. En 2004, une synthèse des nouvelles recommandations sur la préparation en sécurité des agents cytotoxiques a été réalisée par le National Institute for Occupational Safety and Health. Aujourd'hui, toutes les recommandations publiées incluent une formation et un entraînement rigoureux, des programmes de certification et l'utilisation d'équipements de prévention individuels (gants, habillage, protection respiratoire) et collectifs (enceintes de préparation de type hotte à flux laminaire ou isolateurs). Des dispositifs de préparation novateurs comme les

\* Auteur correspondant.  
e-mail : le.garlantezec.pharm@gmail.com

**Discussion and conclusion.** Assessing the effectiveness of protective measures should involve biological (search for anticancer drugs or their metabolites in urine or blood), environmental (take a sample of surface and search for traces of drugs prepared in safety box and adjacent areas), and medical (sample of urine or blood for biological or biochemical parameters pathological proving occupational exposure), monitoring although currently no guideline specifies the procedures for their implementation.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Keywords:** Occupational exposure, Antineoplastic drugs, Guidelines, Health facilities, Environmental monitoring

## Introduction

La préparation des chimiothérapies est maintenant très souvent centralisée en France dans les pharmacies à usage intérieur des hôpitaux. Le personnel impliqué dans la préparation ou l'administration est exposé aux médicaments anticancéreux et aux risques qui en résultent. Pour s'en prémunir, de nombreux moyens de protection sont actuellement mis en œuvre. Néanmoins, l'exposition des manipulateurs et le défaut de protection ont déjà été rapportés par des études visant à évaluer ce danger. En 2004, une synthèse des recommandations sur la préparation en sécurité des agents cytotoxiques a été réalisée par le National Institute for Occupational Safety and Health. Aujourd'hui, les recommandations publiées incluent un entraînement rigoureux, des programmes de certification et des équipements de prévention collectifs et individuels.

Cet exposé vise à réaliser un état des connaissances actuelles sur l'exposition des personnes au contact des agents cytotoxiques, sur les recommandations existantes et sur les moyens de protection pour diminuer l'exposition des manipulateurs aux médicaments anticancéreux.

## Risque pour les personnels exposés

### Une exposition avérée

La mise en évidence du pouvoir cancérogène des médicaments cytotoxiques, d'une part [1] et de leur effet mutagène sur les urines de personnels exposés, d'autre part [2] sont le point de départ de la problématique de l'exposition des travailleurs manipulant des anticancéreux. À partir des années 1980, ce

dispositifs de transfert de médicaments en système clos, sont depuis quelques années une solution efficace pour minimiser la contamination à la source en limitant la génération d'aérosols ou de microgouttelettes au cours de la préparation dans l'enceinte.

**Discussion et conclusion.** L'évaluation de l'efficacité des mesures de protection devrait associer la surveillance biologique (recherche de médicaments anticancéreux ou de leurs métabolites dans les urines ou le sang), environnementale (prélèvement de surface et recherche de traces de médicaments manipulés dans les enceintes et les zones adjacentes), et médicale (prélèvement d'urine ou de sang pour rechercher des paramètres biologiques ou biochimiques pathologiques signant une exposition professionnelle), même si actuellement aucune recommandation ne précise leurs modalités de mise en œuvre.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Exposition professionnelle, Médicaments anticancéreux, Recommandations, Hôpitaux, Surveillance environnementale

risque est pris en compte et le déploiement de mesures de protection débute. De nombreuses personnes sont concernées à l'hôpital : préparateurs en pharmacie, personnels infirmiers, pharmaciens, médecins, aides-soignants.

### *Les preuves de l'exposition ont été étayées par plusieurs études*

#### *Dosages biologiques*

Des études ont porté sur la mise en évidence d'une contamination directe des personnels exposés par le dosage de molécules ou de leurs métabolites tant dans leurs urines que dans leur environnement de travail [3,4]. Plusieurs autres études ont mis en évidence une excrétion urinaire de cyclophosphamide (CP) chez les manipulateurs [tableau 1](#) [3].

#### *Surveillance environnementale*

Des preuves de l'exposition ont aussi été rapportées par la mise en évidence de contaminants sur les surfaces de travail, tant au niveau des enceintes de préparation (hotte à flux laminaire vertical ou HFL, isolateurs) que des locaux de préparation et d'administration. L'étude de Connor et al. est démonstrative puisqu'ils ont relevé une contamination sur 76 % des surfaces testées dans les HFL de six hôpitaux nord-américains, et ce malgré le respect des recommandations préconisées au moment de l'étude multicentrique [5].

Une étude française a porté sur l'évaluation de la contamination en différents points au sein et en dehors de la HFL et de la salle de prélèvement. Pour chaque échantillon, il était recherché des sels de platine (Pt) au moyen d'une spectrométrie d'absorption atomique (seuil de détection de l'ordre de 10 µg/L). L'intérieur de la HFL et les gants (intérieur et extérieur)

**Tableau I**  
**Excrétion urinaire moyenne de cyclophosphamide par manipulateur d'après Sessink et al. [3].**

Auteur principal et année	Références	Population étudiée	Excrétion urinaire moyenne de CP ( $\mu\text{g}$ de CP/24 h)
Ensslin 1994	Ensslin AS, Stoll Y, Pethran A, et al. Biological monitoring of CP and IF in urine of hospital personnel occupationally exposed to cytostatic drugs. <i>Occup Environ Med</i> 1994;51:229-33	Préparateurs Infirmières	5,20 (0-38)
Sessink 1994	Sessink PJ, Cerna M, Rossner P, et al. Urinary CP excretion and chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes after occupational exposure to antineoplastic agents. <i>Mutat Res</i> 1994;309:193-9	Préparateurs	1,36 (0-10,05)
Ensslin 1997	Ensslin AS, Huber R, Pethran A, et al. Biological monitoring of hospital pharmacy personnel occupationally exposed to cytostatic drugs: urinary excretion and cytogenetics studies. <i>Int Arch Occup Environ Health</i> 1997;70:205-8	Préparateurs Pharmaciens	1,08 (0-9)
Sessink 1996	Sessink PJ. Monitoring of occupational exposure to antineoplastic agents. Nijmegen: University of Nijmegen; 1996 [ISBN 90-803205-1]	Infirmières	0,80 (0-4,2)
Sessink 1994	Sessink PJ, Timmersmans JL, Anzion RB, et al. Assessment of occupational exposure of pharmaceutical plant workers to 5-fluorouracil. <i>J Occup Med</i> 1994;36:79-83	Préparateurs Infirmières	0,79 (0-2,9)
Hirst 1984	Hirst M, Tse S, Mills DG, et al. Occupational exposure to CP. <i>Lancet</i> 1984;1(8370):186-8	Infirmières	0,47 (0,43-0,51)
Evelo 1986	Evelo CT, Bos RP, Peters JG, et al. Urinary CP assay as a method for biological monitoring of occupational exposure to CP. <i>Int Arch Occup Environ Health</i> 1986;58:151-5	Personnel hospitalier	0,39 (0-2,5)
Sessink 1995	[7]	Préparateurs	0,18 (0,01-0,53)
Sessink 1997	Sessink PJ, Verplanke AJ, Herber RF, et al. Occupational exposure to antineoplastic agents and parameters for renal dysfunction. <i>Int Arch Occup Environ Health</i> 1997;69:215-8	Préparateurs	0,16 (0-0,51)
Sessink 1992	[4]	Préparateurs Infirmières	0,05 (0-0,5)
Sessink 1993	Sessink PJ, DeRoos JH, Pierik FH, et al. Occupational exposure of animal caretakers to CP. <i>J Occup Med</i> 1993;35:47-52	Animaliers	0,05 (0-0,2)
Favier 2003	[5]	Préparateur	0,004 (0-0,13)
Sessink 1992	Sessink PJ, Anzion RB, Vanden Broek PH. Detection of contamination with antineoplastic agents in a hospital pharmacy department. <i>Pharm Week B Sci</i> 1992;14:16-22	Préparateurs	0

du manipulateur montrent une contamination nette, contrairement à l'extérieur de la HFL. Trois poches contenant la préparation sur dix testées ainsi que les pré-filtres de la HFL ont révélé un faible niveau de contamination [6].

Une étude similaire comparait la contamination en 5 fluorouracile (5 FU) dosée par chromatographie liquide haute performance avec détection UV en dedans et en dehors de trois HFL et de trois isolateurs [7]. La contamination a été retrouvée aussi bien à l'intérieur qu'à l'extérieur des enceintes, avec des disparités entre les types d'équipement. Pour les isolateurs, 35 prélèvements sur 72 sont positifs contre trois sur 75 pour les HFL. Ces résultats confirment les observations précédentes : l'intérieur des enceintes est fortement contaminé, l'environ-

nement extérieur est moins affecté par cette présence d'agents cytotoxiques, sans en être exempt. Contrairement à l'idée communément admise à leur début, l'environnement confiné des isolateurs ne prévient pas de manière infaillible, ni le milieu environnant, ni les manipulateurs des contaminations et l'intérieur des isolateurs serait même plus contaminé que celui des HFL. La contamination extérieure des poches d'anticancéreux préparées dans un isolateur est très supérieure à celles effectuées sous HFL [7]. Des résultats contradictoires suggèrent que la contamination semble néanmoins confinée à l'intérieur de l'isolateur [8]. Connor et al. ont eu montré une dissémination de la contamination à distance des lieux de préparation [5].

Toutes ces études montraient que ces précautions étaient insuffisantes pour préserver le personnel contre une exposition à ces agents toxiques. D'autres types de protection doivent être mis en œuvre, comme l'utilisation de dispositifs de transfert en système clos (DSC).

## Études épidémiologiques pour évaluer le risque cancérigène, mutagène et toxique pour la reproduction

Ces études n'ont pas donné de résultats probants [9]. Elles sont en effet très difficiles à mettre en œuvre car le risque de survenue d'un cancer dépend de bien d'autres facteurs de confusion (âge, état de santé, consommation de tabac, habitudes alimentaires, prédispositions individuelles). Il est donc très difficile de comparer des groupes dans une étude cas-témoin, qui d'un point de vue statistique, doivent être totalement identiques pour établir un lien de causalité. Des études prospectives seraient-elles aussi très difficiles à mener compte tenu de leur durée probable et de l'effectif important à y inclure. L'étude d'effets sur la reproduction serait plus facile mais demanderait une participation de plusieurs centres pour avoir une cohorte suffisante en nombre [10].

### Principaux agents cytotoxiques à risque

Certaines classes d'anticancéreux (alkylants, intercalants, inhibiteurs mitotiques, antibiotiques anticancéreux) exercent leur action directement sur l'ADN, source de mutations possibles en provoquant des anomalies sur le nombre de chromosomes ou des aberrations chromosomiques. En Europe, le règlement REACH fixe la classification réglementaire des substances cancérigènes selon leur potentiel cancérigène en trois groupes (avéré, probable et possible). Ces substances sont soumises à un régime d'autorisation et de déclaration dépendant de leur quantité manipulée et de leur dangerosité. Néanmoins, cette classification ne concerne que les produits chimiques et exclue les médicaments, notamment les produits cytotoxiques. L'International Agency for Research on Cancer (IARC) offre-lui un classement répartissant les médicaments anticancéreux en 4 groupes selon leurs niveaux de toxicité pour l'homme et met à jour les listes des médicaments concernés : groupe 1 (cancérigène pour l'homme) ; groupe 2A (probablement cancérigène pour l'homme), groupe 2B (peut-être cancérigène pour l'homme) ; groupe 3 (inclassable quant à la cancérigénicité pour l'homme) [11].

### Effets de l'exposition professionnelle sur l'organisme

#### Type de toxicité

Les médicaments anticancéreux ont une action sur toutes les cellules en division. Les effets toxiques sont donc multiples :

locaux, généraux et spécifiques (actions mutagènes, cancérigènes et toxiques pour la reproduction). Selon la dose absorbée et la durée d'exposition, on distingue les expositions aiguës et chroniques.

L'exposition de courte durée qui engendre des effets toxiques aiguës est consécutive à un contact direct avec des anticancéreux par manque de protection ou en raison d'un accident de manipulation. Ces effets, qui devraient être exceptionnels de nos jours, ont néanmoins pu être observés dans les années 1980, témoignant d'un grave défaut de protection. Ils se manifestent par des réactions générales au niveau cutané (rougeur, rash avec prurit voire des irritations pouvant aller jusqu'à la nécrose) et au niveau des voies aériennes supérieures (ulcérations de la muqueuse nasale, réactions asthmatiformes et nausées). Plus rarement des étourdissements, céphalées, vertiges ou pertes de cheveux sont aussi décrits [12].

L'exposition à long terme se caractérise par sa durée (sur des périodes de l'ordre de l'année) et par les faibles doses répétées de multiples produits mis en jeu. Cette toxicité reste encore aujourd'hui difficile à établir et résulte des effets spécifiques des agents anticancéreux, décrits ci-dessous.

#### Risque mutagène

Les tests visant à évaluer la génotoxicité sont peu spécifiques et ne sont pas utilisés en routine. Ils montrent néanmoins un potentiel d'altération de l'ADN par les agents anticancéreux qui peuvent provoquer des mutations génomiques. Cet effet est la cause possible d'une augmentation du nombre de cancers ou d'anomalies héréditaires.

#### Risque toxique pour la reproduction

Les études sur ce sujet sont nombreuses et les résultats discordants. Une méta-analyse récente prenant en compte les publications entre 1966 et 2004 conclut à un risque faible d'avortement précoce chez les infirmières manipulant des cytotoxiques (risque relatif de 1,46). En revanche, le risque de malformation ou de mort fœtale tardive ne serait pas augmenté [13]. Pour des niveaux d'exposition plus élevés, des risques de malformation ont été décrits, sans toutefois préciser de seuils *tableau II* [10]. Une autre étude menée sur 7094 grossesses (la plupart avant 1986) chez des personnels infirmier et de pharmacie a montré une augmentation significative d'avortements ou de fausses couches survenus chez les femmes exposées aux agents cytotoxiques [14]. En revanche dans deux études, une augmentation du taux d'avortement est mise en évidence dans le groupe exposé aux agents anticancéreux sans toutefois préciser les doses manipulées [15,16].

#### Risque cancérigène

L'effet cancérigène est noté chez l'animal pour la plupart des agents cytotoxiques. De plus, les cas de cancers chimio-induits

**Tableau II**  
**Risques pour la reproduction et exposition aux cytotoxiques d'après Falcy et al. [10].**

Population étudiée	Résultats des études	Conditions de travail	Références
Aides-soignantes, Infirmières et employés de pharmacie	Étude rétrospective portant sur 7094 grossesses chez 2815 personnes. 6363 grossesses provenaient de personnel hospitalier féminin et 731 de femmes de personnel hospitalier. 1434 grossesses sont survenues chez des infirmières, aides soignantes ou pharmaciennes exposées à des cytotoxiques. Les auteurs constatent une augmentation du nombre d'avortements spontanés (OR: 1,5 ; IC: 1,2-1,8), des avortements précoces et des fausses couches cumulés (OR: 1,4 ; IC : 1,2-1,7) mais pas des fausses couches seules Les données sont en nombre insuffisant pour conclure chez les hommes exposés	Les sujets effectuaient pour un tiers d'entre eux une activité de préparation	[18]
Infirmières, aides-soignantes (âge < 45 ans)	Enquête sur le poids des enfants nés de mères ayant manipulé avant ou manipulant pendant leur grossesse des cytotoxiques En ce qui concerne le poids de naissance, pas de différence statistiquement significative entre les enfants de mères exposées et les enfants de mères non exposées	Préparations > 10 perfusions/semaine antérieurement ou simultanément à la grossesse	Stücker I, Mandereau L, Hemon D. Relationship between birthweight and occupational exposure to cytostatic drugs during or before pregnancy. Scand J Work Environ Health 1993;19:148-53
Infirmières	Étude rétrospective dans 5 services d'oncologie au Danemark. (1282 infirmières d'oncologie médicale versus 2572 infirmières d'autres services) Pas d'augmentation d'incidence des avortements spontanés, des malformations fœtales, des déficits pondéraux à la naissance ou des naissances prématurées (OR normal)	Mesures de prévention mises en place depuis les années 1980	[13]
Surveillantes, infirmières, aides-soignantes (âge < 45 ans)	Enquête prospective dans 4 centres hospitaliers français sur 466 sujets (exposées/non exposées) et 534 grossesses Pourcentage d'avortements spontanés significativement plus élevé ( $p < 0,01$ ) dans le groupe des exposées (OR = 2,0)	Préparations > 10 perfusions/semaine antérieurement ou simultanément à la grossesse	[19]
Infirmières (âge < 40 ans)	Enquête de type cas-témoins : à partir du registre finlandais des hospitalisations sur 650 infirmières (entre 1973 à 1980) (cas : avortements spontanés; témoins : naissances) Avortements spontanés significativement plus fréquents chez les infirmières ayant manipulé des cytostatiques pendant le 1er trimestre de la grossesse (OR = 2,3)	Travail dans des services utilisateurs de cytotoxiques appartenant à des hôpitaux fortement utilisateurs de cytotoxiques	[20]
4393 infirmières exposées aux CT	Questionnaire pour évaluer les critères (naissance prématurée, poids de naissance) Avortement spontané OR = 1,01 [0,93-1,16] Poids de naissance augmenté (OR = 1,8 [1-1,16])		Fransman W, Peelen S, Hilhorst S, et al. Ann Occup Hyg 2007;51(3):231-39

chez les patients traités est aussi une réalité. Le [tableau III](#) rassemble les principales études publiées relatives à ce risque. Néanmoins, elles sont peu nombreuses et les co-expositions entre groupe exposé et groupe témoin ne sont souvent pas précisées [9].

## Mode de contamination

### L'inhalation d'air contaminé

Les agents sous forme de poudre peuvent être la source d'une contamination par inhalation. En réalité les agents

**Tableau III**

Études épidémiologiques sur les effets cancérigènes potentiels liés à l'exposition professionnelle aux cytotoxiques d'après Falcy et al. [10].

Auteur principal et année	Références	Population étudiée	Résultat (risques relatifs)	Remarques
Morton (1984)	Morton W, Marjanovic D. Leukemia incidence by occupation in the Portland-Vancouver metropolitan area. <i>Am J Ind Med</i> 1984;6:185-205	Étude des leucémies dans la région de Portland Vancouver (1963-1977)	Augmentation dans le personnel féminin de santé	Pas d'étiologie individualisée : alkylants possibles parmi d'autres
Sankila (1990)	Sankila R, Karjalainen S, Läärä E, et al. Cancer risk among health care personnel, in Finland, 1971-1980. <i>Scand J Work Environ Health</i> 1990;16:252-7	Risque de cancer pour le personnel de santé (1971-1980)	Augmentation de certains cancers non spécifiques : foie (1,97), seins (1,37), leucémies (1,45)	Pas d'individualisation des expositions
Skov (1990)	Skov T, Lynge E, Maarup B, et al. Risks for physicians handling antineoplastic drugs. <i>Lancet</i> 1990;336:1446	Risque de cancer chez des médecins manipulant des cytotoxiques	Leucémies (2,9), lymphomes non hodgkiniens (0,70)	Oncologues, activité > 6 mois
Skov (1992)	[13]	Risque de leucémie chez des infirmières manipulant des cytotoxiques (1973-1988)	Augmentation du nombre de leucémies (10,65), lymphomes hodgkiniens (8,4)	Exposition aux alkylants, non quantifiée mais avérée
Hansen (1994)	Hansen J, Olsen JH. Cancer morbidity among Danish female pharmacy technicians. <i>Scand J Work Environ Health</i> 1994;20:22-6	Risque de cancer chez les préparatrices en pharmacie (1970-1990)	Augmentation non significative des tumeurs hématopoïétiques Augmentation des tumeurs cutanées	Effectif faible, type d'exposition non précisée
Sessink (1993)	Sessink PJM, Kroese ED, van Kranen HJ, et al. Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide. <i>Inter Arch Occup Environ Health</i> 1993;67:317-323	Étude théorique basée sur le calcul de risque à partir d'observations chez les animaux et les patients cancéreux traités	Augmentation du risque théorique accru de cancer de la vessie ou de leucémies malgré les mesures de protection	Ne repose pas sur des données chez des personnels exposés aux cytotoxiques
Gunnarsdottir (1997)	Gunnarsdottir HK, Aspelund T, Karlsson T, et al. Occupational risk factors for breast cancer among nurses. <i>Int J Occup Environ Health</i> 1997;3:254-258	Recherche de facteurs de risque chez 2159 infirmières	Pas d'augmentation du facteur de risque avec exposition aux médicaments cytotoxiques	

cytotoxiques sous forme pulvérulente sont peu employés à l'hôpital et leur emploi nécessite des règles de protection plus drastiques comme par exemple leur manipulation dans un isolateur en dépression. La génération d'aérosols ou de vapeurs est aussi possible à partir de produits manipulés sous forme liquide. Néanmoins, la surveillance d'air dans l'environnement des préparations montre un faible niveau de contamination de l'ordre de 0,005 à 0,1 µg/m<sup>3</sup> ou inférieur à la limite de détection [17,18].

### Le passage transcutané

La contamination par contact cutané avec le produit cytotoxique lui-même ou avec des surfaces contaminées est avérée [19]. Le passage transcutané d'agents cytotoxiques pouvant passer la barrière cutanée serait une voie d'entrée majeure dans l'organisme. Les mains, les avant-bras et le front semblent être les zones d'exposition prédominantes [20,21]. Après pénétration à travers la peau, ces substances exposent à une toxicité systémique. Pour éviter cela, les équipements de protection individuelle (EPI) sont déterminants et le décret relatif aux risques cancérigènes, mutagènes ou toxiques demande explicitement la prise en compte de ce risque [22]. En effet, la peau est perméable à presque tous les agents anticancéreux. Certains facteurs favorisent l'absorption des substances chimiques par la peau : la concentration de la substance et sa solubilité dans les composants de la peau, les conditions d'exposition (taille de la zone contaminée, durée d'exposition, humidité, température) [23].

La pénétration par effraction cutanée (en cas d'accident lors de la préparation) constitue un mode de contamination exceptionnel.

### Exposition indirecte

C'est une source parfois sous-estimée. Elle résulte du transfert de contamination via des surfaces de travail, des matériels non spécifiques de type ordinateur ou téléphone, des vêtements ou des matériels comme les poches de perfusion contenant le médicament cytotoxique ou les tubulures d'administration. Ces éléments contaminés sont ainsi source d'exposition du manipulateur, qui se considérant éloigné du danger, peut ne pas employer les EPI. Notons de plus que la présence de résidus d'agents anticancéreux à la surface des flacons fournis par les industriels semble être une cause parfois sous-estimée de la dissémination de la contamination [24].

La phase d'administration nécessite de disposer de moyens de prévention spécifiques (tels que les blouses à manche longue, les gants) et d'éviter toute déconnexion ou surpression des dispositifs d'administration. En effet, les lignes de perfusion à partir de poche contenant le traitement cytotoxique est aussi une source d'exposition (66 % des gants sont contaminés après le branchement de la perfusion sans purge préalable versus 35 % avec) [25]. Dans cette étude, si la diminution de

l'exposition en cas de purges préalables est démontrée, il n'en reste pas moins que 35 % des échantillons restent contaminés. Cette contamination pourrait provenir de la présence de résidus d'agents cytotoxiques sur les poches [26]. Toute poche doit donc être considérée comme potentiellement vectrice de résidus de cytotoxiques et le port des gants ainsi que le lavage des mains s'imposent. Les excréta et le linge souillé des patients traités par cytotoxiques contiennent des résidus pouvant être actifs jusqu'à plusieurs jours après l'administration, ce qui nécessite, pour le personnel soignant ayant à les manipuler, le même type de prévention et d'information.

Les facteurs favorisant l'exposition du manipulateur ou la création de contamination sont nombreux [27]. On peut citer :

- le non-respect des procédures de maintenance d'un isolateur comme par exemple le non-changement périodique des gants ou des filtres d'air ;
- la perméabilité des gants aux agents cytotoxiques en cas de choix d'un matériau inadapté ;
- les étapes à risque lors de la préparation des médicaments cytotoxiques comme le transfert d'un fluide dans un flacon contenant l'agent cytotoxique créant une surpression dans le flacon et générant un aérosol toxique dans l'air de l'enceinte de préparation ;
- les déchets non stockés dans des conteneurs clos qui sont aussi source de contamination ;
- la quantité préparée, la fréquence, la durée de préparation et les protections utilisées.

## Recommandations pour les pratiques de travail

Face à ces risques bien identifiés et à la contamination potentielle des manipulateurs, le législateur et les sociétés savantes y apportent une réponse.

### Référentiels et textes officiels existants

En raison de la problématique des faibles doses et de l'impossibilité de fixer un seuil en dessous duquel il est certain de ne pas avoir d'effets indésirables, des recommandations et textes officiels ont été édités. Leur principe repose principalement sur la formation et l'entraînement des manipulateurs associés à l'utilisation d'EPI.

#### En France

On relève principalement les textes suivants :

- la circulaire n° 678 du 3 mars 1987 relative à la manipulation des anticancéreux en milieu hospitalier insiste sur l'information du personnel, la nécessité de manipuler dans des zones spécifiques et la mise à disposition d'EPI [28]. Elle donne des recommandations sur les pratiques de bonne dispensation de ces produits et précise les circuits et

précautions pour l'élimination des déchets et la nécessité d'établir des procédures organisant ces manipulations ;

- la circulaire n° 381 du 2 mars 1990 précise la nécessité de la formation continue des personnels concernés par la manipulation des produits toxiques et propose un guide pour celle-ci [29] ;
- la loi n° 91-1414 du 31 décembre 1991 oblige l'employeur à assurer la sécurité de ses employés [30] ;
- le décret n° 92-1261 relatif à la prévention du risque chimique, indique que le médecin du travail doit établir pour les personnes exposées aux substances cancérigènes une fiche d'aptitude avant l'exposition, prouvant l'absence de contre-indication [31]. Cette fiche est à renouveler tous les six mois. Les modalités de l'examen médical ne sont pas fixées ;
- le décret CMR établit des règles de prévention contre les risques d'exposition d'agents cancérigènes, mutagènes et nocifs pour les femmes enceintes et allaitant [22]. Il préconise, lorsque cela est possible, de les substituer par une substance ou un procédé moins dangereux ou alors d'utiliser un système clos. Il interdit la manipulation pour les femmes enceintes ou allaitant et limite le nombre de personnes exposées ;
- les bonnes pratiques de préparation (BPP) qui définissent le risque de contamination envers le manipulateur et l'environnement [32].

#### Au niveau européen

La directive 98/24/CE impose à l'employeur pour les sujets exposés aux agents chimiques dangereux de les informer et de les former, de mettre en place les moyens de s'en protéger, mais aussi d'organiser la surveillance de la santé des travailleurs exposés [33].

#### En Amérique du Nord

On peut citer principalement les recommandations suivantes :

- l'association américaine des pharmaciens hospitaliers a défini des recommandations concernant les anticancéreux. [34]. La dernière mise à jour s'accompagne d'un bulletin technique concernant la manipulation, mais ne recommande pas de test de génotoxicité en raison de leurs difficultés d'interprétation ;
- partant du constat que la manipulation d'agents cytotoxiques dans les enceintes ne protège pas des contaminations, l'alerte du NIOSH de 2004 [35] préconise des recommandations sur les locaux des zones de préparation, l'utilisation obligatoire du DSC et décrit les sources possibles d'exposition des manipulateurs. Ce guide recommande aussi une surveillance de type environnementale et des prélèvements biologiques si une exposition est suspectée ou que des symptômes ont été rapportés. La visite médicale avec bilan sanguin et le suivi biologique spécifique ne sont pas systématiques puisque les manipulateurs sont exposés à plusieurs produits.

## Mesures de prévention

L'élimination du risque à la source n'est pas envisageable car il n'y a pas d'alternative aux agents cytotoxiques. La prévention repose donc sur des mesures de protection collectives et individuelles. Néanmoins, depuis le début des années 2000, une nouvelle approche thérapeutique utilise des anticorps monoclonaux (ACMC) appelée thérapie dite « ciblée ». Ces ACMC semblent moins toxiques que les agents conventionnels du fait de leur mécanisme d'action qui n'interfère pas avec l'ADN des cellules tumorales, mais qui inhibe spécifiquement une voie de signalisation du processus de prolifération tumorale. Sans être dénué de risque, ces thérapies ciblées qui occupent une part croissante pourraient à l'avenir être préparées et administrées selon un circuit distinct que les thérapies conventionnelles, ce qui diminuerait l'exposition des manipulateurs. De plus, les progrès permettent de diminuer l'immunogénicité de ces ACMC rendant possible leur administration par voie sous cutanée [36].

#### Mesures de protection collective

Ces mesures concernent principalement la mise en place de barrières physiques et de mesures limitant l'exposition à toutes les phases du processus de préparation : réception, stockage, lavage des flacons de cytotoxique, utilisation des HFL type IIB, des isolateurs en surpression ou des DSC sans oublier l'abolition d'aiguilles. Puis en fin de préparation, des procédures de nettoyage et de mise en déchets des matériels sont appliquées.

Les enceintes de préparation (isolateurs et poste de sécurité cytotoxique) ont montré une efficacité similaire dans la protection du personnel. Actuellement les HFL de type II équipées de système de régulation avec alarme sont les seules hottes aptes à protéger le manipulateur des produits dangereux (fig. 1) [37,38]. Elles possèdent trois filtres HEPA qui retiennent au moins 99,995 % des particules : l'un extrait l'air sortant à l'extérieur, le deuxième l'air entrant dans la zone propre de l'enceinte et le troisième l'air ressortant de la zone propre.

L'isotechnie est une méthode de préparation différente, qui utilise des enceintes étanches communiquant avec l'extérieur via un sas tout en préservant la stérilité à l'intérieur du volume clos. Ces enceintes, encore appelées isolateurs, sont des hottes de classe III munies de deux filtres HEPA (l'un filtrant l'air entrant dans le volume de travail et l'autre l'air sortant) (fig. 2). L'absence d'ouverture directe assure un haut niveau de protection de l'opérateur, qui ne nécessite pas de contraintes aussi drastiques d'habillement et de maîtrise de l'environnement que les HFL. Néanmoins, ils ne constituent pas une protection absolue, car des contaminations environnementales ont été retrouvées après préparation d'agents cytotoxiques en isolateur [7] [8].

C'est pourquoi l'intérieur des isolateurs et des HFL doit être décontaminé tous les jours, par de l'eau pour éliminer la

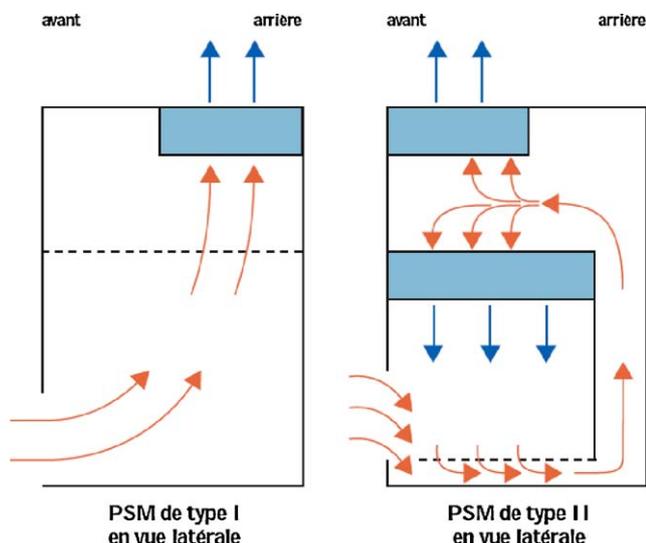


Figure 1. Différence des flux d'air entre une hotte à flux laminaire de type I et une hotte de type II, d'après Balty et al. [38].

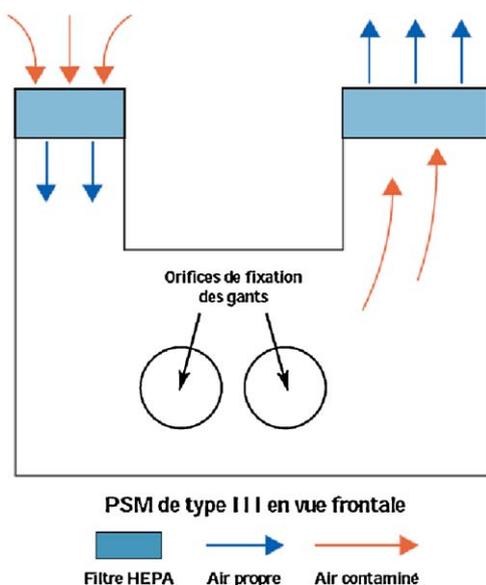


Figure 2. Vue en coupe du passage des flux d'air dans un isolateur, d'après Balty et al. [38].

contamination par les anticancéreux, puis après le séchage par une compresse d'alcool isopropylique.

Quelle que soit l'organisation, la contamination extérieure des flacons d'agents cytotoxiques approvisionnés par la pharmacie peut aussi être à l'origine de contamination [24]. Des procédures de nettoyage au moment de la réception peuvent diminuer ce risque. Par ailleurs, le transport des préparations terminées et la gestion des déchets sont aussi des sources de contamination parfois sous-estimées.

### Équipements de protection individuels (EPI)

Les gants offrent une protection ultime et efficace en cas de contact et sont la première ligne de protection lors de la

préparation des médicaments cytotoxiques mais aussi au cours des tâches de réception des flacons, lors de l'administration ou encore pour manipuler les excréta des patients traités. Pour le travail sous hotte, l'utilisation de deux paires est recommandée, tandis que pour les isolateurs, le manipulateur utilise une paire en dessous et une par-dessus les gants en néoprène. Dans tous les cas, le matériau de composition des gants doit être en latex, en néoprène ou en nitrile, car ils offrent la meilleure imperméabilité. Pendant la préparation, ils doivent être changés toutes les 30 minutes pour éviter leur pénétration par les agents cytotoxiques [39]. Les autres EPI tels que les blouses, sur-blouses, charottes et sur-chaussures protègent le manipulateur de tout contact cutané et participent à éviter le transfert de contamination en dehors de la zone de préparation. Les masques de type FFP2S arrêtant 94 % d'un aérosol standardisé de 0,6 µm de diamètre sont quant à eux préconisés pour prévenir l'inhalation des substances cytotoxiques.

### Les dispositifs de transfert en système clos (DSC)

Les DSC offrent une solution pour minimiser la contamination par inhalation ou par contact cutané en évitant la formation d'aérosols ou de microgouttelettes lors de la préparation [40]. De tels dispositifs réduisent significativement la contamination des surfaces et la présence de médicaments cytotoxiques dans les urines des personnels de santé exposés [41,42]. Mais leur coût peut en freiner l'implantation dans les hôpitaux. Mullot et al. ont estimé que le coût de préparation est sept fois plus élevé en utilisant les DSC par rapport au système standard [43].

### Mise en place de programmes de formation

Il est nécessaire d'informer le personnel vis-à-vis du risque lié à la manipulation des médicaments anticancéreux et de le former aux gestes efficaces visant à diminuer la contamination.

Pour Dussart et al. [44], la formation du personnel est un moyen de faire prendre conscience au personnel du risque de contact avec les agents cytotoxiques dans le but de limiter au maximum les contaminations. Les auteurs proposent un programme de formation consistant à réaliser des manipulations de fluorescéine et à la simulation de contamination, cela dans le but de s'assurer de la connaissance des gestes et de valider le savoir-faire des manipulateurs. L'étude de Favier et al. a aussi révélé l'intérêt d'une telle formation en montrant la diminution de la contamination des gants après formation [26] qui permet la diminution d'un facteur 6,5 des quantités détectées pour les gants des manipulateurs et sept pour les mains. Quant à l'étude de Falcy et al. menée entre novembre 1994 et juin 1995 auprès de 271 médecins du travail en France évaluant le respect des recommandations pour la manipulation des anticancéreux a montré que le port de ces EPI n'était pas toujours respecté : 84,8 % des sites utilisaient une pro-

tection corporelle de type blouse ou sur-blouse et 72,3 % portaient un masque. De plus, si 85,7 % déclaraient porter des gants, dans 16 cas sur 78 ces gants étaient en vinyle donc perméables à la plupart des agents cytotoxiques, tandis que 51/78 sont en latex et 6/78 utilisaient les deux types. L'épaisseur de gant n'a pas été précisée par les réponses au questionnaire (au minimum, on préconise 0,2 mm pour le latex et 0,16 mm pour le nitrile). De surcroît, la formation n'était réalisée que dans 63,5 % des cas pour la manipulation occasionnelle et dans 90,5 % des cas pour les manipulations intensives. Cette étude révèle également que le transport n'utilisait des conteneurs que dans 43 % des cas en moyenne [45]. Les auteurs concluent qu'au moment de cette étude, le niveau de protection était insuffisant au regard des recommandations.

## Indicateurs d'exposition

Les préventions mises en place et la formation visent à réduire le risque d'exposition, mais le risque zéro n'existe pas, c'est pourquoi des analyses biologiques et environnementales peuvent être réalisées pour étudier l'exposition aux agents anticancéreux.

### Moyens d'évaluation directe

La contamination peut être évaluée par la surveillance biologique (recherche de médicaments anticancéreux ou de leurs métabolites dans les urines ou le sang), la surveillance environnementale (prélèvement de surface et recherche de traces de médicaments manipulés dans les enceintes et les zones adjacentes), et la surveillance médicale (prélèvement d'urine ou de sang pour rechercher des paramètres biologiques ou biochimiques pathologiques signant une exposition professionnelle).

L'avantage de la surveillance biologique est que la dose interne est en relation plus directe avec les effets biologiques toxiques. Cette surveillance prend en compte l'ensemble des voies d'absorption du produit toxique et aussi l'efficacité des mesures de protection individuelle. Cette surveillance est la mieux adaptée pour la surveillance des effets chroniques systémiques. Le dosage de cytotoxiques ou de leurs métabolites n'est réalisable qu'en cas de demi-vie supérieure à 2 h, car en deçà, l'élimination est trop rapide et on ne peut apprécier la quantité absorbée pendant la journée. Néanmoins, cette technique, qui n'est pas actuellement réalisée en routine, n'est pas facile à mettre en œuvre en raison des difficultés d'optimisation des méthodes analytiques pour atteindre un seuil de détection faible. Les produits cytotoxiques les plus fréquemment dosés sont le CP, l'IF, le 5 FU et le MTX et c'est la matrice urinaire qui est la plus employée. L'interprétation des résultats à l'échelon collectif plutôt qu'individuel peut être très utile pour mettre en évidence un défaut de protection [46] et/ou pour valider l'application de nouvelles mesures de protection. En pratique, on préfère doser des molécules

rentrant dans la préparation plutôt que leurs métabolites qui sont en concentration trop faibles [20]. En 1996, Baker et al. ont fait la revue des méthodes utilisées [47], mais la divergence des résultats obtenus ne permet pas de dégager une méthode de surveillance biologique fiable.

Dans le cas d'une surveillance environnementale, le choix du marqueur pour une évaluation de la contamination est difficile : il doit être représentatif de l'activité, sa méthode de dosage doit être sensible et il ne doit pas être un contaminant de l'environnement [6]. Depuis les années 1990, la plupart des études ont retrouvé la présence d'agents cytotoxiques sur les surfaces, et ce malgré les moyens de protection déployés. La surveillance de la contamination surfacique est très utile pour s'assurer de l'absence de l'exposition des manipulateurs ou pour essayer d'identifier les sources de contamination [48]. Une analyse colligée des résultats réalisée en 2006 sur quatre médicaments fréquemment utilisés en pratique oncologique (CP, ifosfamide, méthotrexate, Pt) a montré une grande variabilité sur les résultats des analyses de traces de médicaments mesurés et des différentes méthodes analytiques employées [49], prouvant la difficulté de standardiser les méthodes d'analyse et d'interpréter les résultats.

Une surveillance médicale annuelle des personnes exposées est nécessaire. Les modalités de cette surveillance ne sont pas fixées par la réglementation [31], mais on peut envisager qu'elles comprennent des examens non spécifiques (numération de la formule sanguine, dosage des transaminases, de la créatinine) et un interrogatoire avec recherche d'éléments cliniques (observation éventuelle d'effets indésirables comme les effets cutanés), d'une grossesse en cours ou en projet et des difficultés de conception chez le personnel féminin ou masculin. Elle doit permettre également de tracer les expositions en demandant les produits manipulés. Elle recherchera également des incidents ou accidents ainsi que des signes d'intolérance.

### Surveillance indirecte

#### *L'étude de la mutagenèse des urines*

Ce test est un témoin de l'exposition à des agents génotoxiques. Il permet la détection de mutations génétiques induites par le passage d'urine sur des bactéries aux caractéristiques génétiques parfaitement connues et peut révéler la présence de substances mutagènes présentes en quantité suffisante. Ce test a l'avantage d'être simple, facilement réalisable en laboratoire et d'un coût modéré. Mais il manque de spécificité et ne rend compte que de l'exposition récente de la veille.

#### *L'échange entre chromatides sœurs*

Ce test consiste à détecter les échanges entre chromatides d'un même chromosome, consécutifs à l'action de substances mutagènes qui interfèrent avec l'ADN lors de la réplication. Le nombre d'échanges de chromatides est corrélé aux mutations

ponctuelles. Mais si cette méthode offre l'avantage de l'étude au niveau cellulaire, elle ne détecte pas directement les mutations, nécessite une culture *in vitro* et prend beaucoup de temps.

#### *L'étude des aberrations chromosomiques*

Ces aberrations structurales peuvent provenir des cassures d'ADN induites par des agents mutagènes mis au contact de lymphocytes sanguins et par la suite mal réparés. Par observation microscopique des cellules en métaphase, des anomalies structurales ou numériques peuvent s'observer. Cette méthode permet d'identifier avec précision les différents types de mutations chromosomiques. Mais même si elle représente une bonne valeur prédictive pour le cancer, elle n'est pas applicable en routine en raison de sa haute technicité [50].

Pour tous ces tests il n'existe toutefois pas de relation démontrée entre l'intensité de l'effet génotoxique et les conséquences sur la santé des personnes exposées. En raison de leur manque de spécificité, ces tests restent du domaine de la recherche et sont des outils complémentaires dans l'évaluation sous réserve que les facteurs interférents aient été pris en compte [51].

## Conclusion

Une application rigoureuse de toutes les mesures de protection associée à une information des personnels est indispensable pour limiter au maximum l'exposition aux médicaments anticancéreux. Actuellement il n'existe aucune recommandation explicite quant à la surveillance environnementale, biologique ou médicale, néanmoins les mesures de protection, de formation mais également de suivi de l'exposition, sont vraisemblablement la clé dans la maîtrise de l'exposition aux agents cytotoxiques. Des moyens de protection novateurs, comme l'utilisation de DSC peuvent limiter l'exposition des préparateurs et la dissémination des résidus de cytotoxiques dans les zones adjacentes.

Ces BPP devraient s'appliquer à d'autres produits toxiques comme les immunomodulateurs ou les antiviraux.

## Conflit d'intérêt

Aucun.

## Références

- [1] Harris CC. The carcinogenicity of anticancer drugs: a hazard in man. *Cancer* 1976;37(2 Suppl.):1014-23.
- [2] Falck K, Grohn P, Sorsa M, et al. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet* 1979;1(8128):1250-1.
- [3] Sessink PJ, Boer KA, Scheefhals AP, et al. Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. Environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1992;64(2):105-12.
- [4] Favier B, Gilles L, Desage M, et al. Recherche de cyclophosphamide dans les urines de manipulateurs de cytotoxiques. *Bull Cancer* 2003;90(10):905-9.
- [5] Connor TH, Anderson RW, Sessink PJ, et al. Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56(14):1427-32.
- [6] Leboucher G, Serratrice F, Bertholle V, et al. Evaluation de la contamination par le platine d'une unité centralisée de préparation des médicaments cytotoxiques. *Bull Cancer* 2002;89(11):949-55.
- [7] Favier B, Rull F, Bertucat H, et al. Evaluation de la contamination de l'environnement matériel et humain par le 5-fluorouracile lors de la manipulation en unités de reconstitution des chimiothérapies. *J Pharm Clin* 2001;20(3):157-62.
- [8] Crauste-Manciet S, Sessink PJ, Ferrari S, et al. Environmental contamination with cytotoxic drugs in healthcare using positive air pressure isolators. *Ann Occup Hyg* 2005;49(7):619-28.
- [9] Skov T, Maarup B, Olsen J, et al. Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *Br J Ind Med* 1992;49(12):855-61.
- [10] Falcy M, Pilliere F. Cytotoxiques : évaluation des risques professionnels. *EMC* 2007;16-545-A-05.
- [11] IARC Lyon Agency. Complete list of agents evaluated and their classification. Janvier 2006. Site consulté le 31 juillet 2009 à l'adresse : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/>.
- [12] Deschamps FJ, Marinutti-Liberge V. Risques liés à l'exposition aux cytostatiques pour le personnel soignant. *Presse Med* 2001;30(32):1596-600.
- [13] Dranitsaris G, Johnston M, Poirier S, et al. Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of the literature. *J Oncol Pharm Pract* 2005;11(2):69-78.
- [14] Valanis B, Vollmer WM, Steele P. Occupational exposure to antineoplastic agents: self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med* 1999;41(8):632-8.
- [15] Stucker I, Caillard JF, Collin R, et al. Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs. *Scand J Work Environ Health* 1990;16(2):102-7.
- [16] Selevan SG, Lindbohm ML, Hornung RW, et al. A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses. *N Engl J Med* 1985 Nov 7;313(19):1173-8.
- [17] 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.
- [18] Turci R, Sottani C, Spagnoli G, et al. Biological and environmental monitoring of hospital personnel exposed to antineoplastic agents: a review of analytical methods. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2003;789(2):169-209.
- [19] Sessink PJ, Van de Kerkhof MC, Anzión RB, et al. 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;49(3):165-9.
- [20] Turci R, Sottani C, Ronchi A, et al. Biological monitoring of hospital personnel occupationally exposed to antineoplastic agents. *Toxicol Lett* 2002;134(1-3):57-64.
- [21] Fransman W, Vermeulen R, Kromhout H. Occupational dermal exposure to cyclophosphamide in Dutch hospitals: a pilot study. *Ann Occup Hyg* 2004;48(3):237-44.

- [22] JORF. Décret établissant les règles particulières de prévention des risques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction et modifiant le code du travail. Paru le 3 février 2001 au JORF; n° 2001-97(NOR: MEST0110001D): 1866-9.
- [23] Saroeun C, Hasni-Pichard H, Lauzier F. Exposition percutanée aux agents chimiques. Résultats d'une étude sur la méthodologie d'évaluation et les pratiques de terrain. INRS. Documents pour le médecin du travail 2007;111 TF(162):349-64 [3<sup>e</sup> trimestre].
- [24] Mason HJ, Morton J, Garfitt SJ, et al. Cytotoxic drug contamination on the outside of vials delivered to a hospital pharmacy. *Ann Occup Hyg* 2003;47(8):681-5.
- [25] Gilles L, Favier B, Lombard I, et al. Médicaments cytotoxiques : évaluation de l'impact de la purge des lignes de perfusion sur l'exposition du personnel infirmier. *Arch Mal Prof Environ* 2004;65(1):9-17.
- [26] Favier B, Latour J, Ardiet C, et al. Evaluation de la contamination des gants et des mains du personnel infirmier avant et après formation à la manipulation des anticancéreux. *Arch Mal Prof Environ* 2002;63(1):20-4.
- [27] Schreiber C, Radon K, Pethran A, et al. Uptake of antineoplastic agents in pharmacy personnel. Part II: study of work-related risk factors. *Int Arch Occup Environ Health* 2003;76(1):11-6.
- [28] Circulaire relative à la manipulation des anticancéreux en milieu hospitalier. 3 mars 1987 (non parue au JORF); n° 678 (9296-SP 5 535-NOR: ASEM8710038):75-6.
- [29] Circulaire DGS/OB. Circulaire relative à la formation continue des infirmiers participant aux chimiothérapies anticancéreuses. 2 mars 1990 (non parue au JORF); n° 381: 1-3.
- [30] JORF. Loi du 31 décembre 1991 modifiant le code du travail et le code de la santé publique en vue de favoriser la prévention des risques professionnels et portant transposition de directives européennes relatives à la santé et à la sécurité du travail. Parue au JORF le 27 janvier 1992; n° 5 (NOR: TEFX9100054L):319-34.
- [31] JORF. Décret relatif à la prévention du risque chimique et modifiant la section V du chapitre Ier du titre III du livre II du code du travail. Paru le 5 décembre 1992 au JORF; 92-1261 (NOR: TEFT9205418D):16553-9.
- [32] Groupe de travail Afssaps. Bonnes pratiques de préparation. Parues en janvier 2008; JO RF n° 270 et BO n° 2007/7 bis, fascicule spécial du Ministère de la santé:19029-108.
- [33] Conseil de l'Union Européenne. Directive concernant la protection de la santé et de la sécurité des travailleurs contre les risques liés à des agents chimiques sur le lieu de travail. Paru le 5 mai 1998 au JOCE; L131 (98/24/CE):0011-23.
- [34] ASHP. Guidelines on handling hazardous drugs. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63(12):1172-91.
- [35] NIOSH hazardous drug safety working group. NIOSH Alert no 2004-165. Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. 2004. Site consulté le 31 juillet 2009 à l'adresse: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>.
- [36] Pigneret-Bernard S, Saint-Lorant G, Divanon F. Innocuité des anticorps monoclonaux pour le manipulateur : mythe ou réalité ? À propos d'une enquête de pratiques professionnelles. *J Pharm Clin* 2008;27(4):227-33.
- [37] Groupe de réflexion sur les PSM. Les postes de sécurité pour la manipulation des cytotoxiques. INRS. Documents pour le médecin du travail 1997;71 TC(63):219-22 [3<sup>e</sup> trimestre].
- [38] Balty I, Belhanani B, Clermont H, Cornu JC, Jacquet MA, Texte JC. Postes de sécurité microbiologique: Postes de sécurité cytotoxique : Choix et utilisation. INRS. Cahiers de notes documentaires - Hygiène et sécurité du travail 2003;193:37-52 [4<sup>e</sup> trimestre].
- [39] Wallemacq PE, Capron A, Vanbinst R, et al. Permeability of 13 different gloves to 13 cytotoxic agents under controlled dynamic conditions. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63(6):547-56.
- [40] Wick C, Slawson MH, Jorgenson JA, et al. Using a closed-system protective device to reduce personnel exposure to antineoplastic agents. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60(22):2314-20.
- [41] Sessink PJM, Rolf MAE, Ryden NS. Evaluation of the phaseal hazardous drug containment system. *Hosp Pharm* 1999;34(11):1311.
- [42] Connor TH, Anderson RW, Sessink PJ, et al. Effectiveness of a closed-system device in containing surface contamination with cyclophosphamide and ifosfamide in an i.v. admixture area. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59(1):68-72.
- [43] Mullet H, Blondeel S, Escalup L, et al. Intérêt et faisabilité des systèmes Tevadaptor® et Phaseal® dans une unité centralisée de préparation des anticancéreux. *Le Pharmacien Hospitalier* 2008;43(175):189-99.
- [44] Dussart C, Favier B, Gilles L, et al. Continuous training program for technicians handling antineoplastic drugs and occupational exposure risk. *Bull Cancer* 2008;95(9):821-2.
- [45] Falcy M, Bossard L. Manipulation des chimiothérapies anticancéreuses. Enquête dans les services hospitaliers. INRS. Documents pour le médecin du travail 1996;TF70(68):329-36 [4<sup>e</sup> trimestre].
- [46] Maître A, Stoklov M. Places et limites des prélèvements atmosphériques et des indicateurs biologiques d'exposition. *EMC* 1999;16-001-B-10:1-8.
- [47] Baker ES, Connor TH. Monitoring occupational exposure to cancer chemotherapy drugs. *Am J Health Syst Pharm* 1996;53(22):2713-23.
- [48] Hedmer M, Jonsson BA, Nygren O. Development and validation of methods for environmental monitoring of cyclophosphamide in workplaces. *J Environ Monit* 2004;6(12):979-84.
- [49] Bussièrès J-, Sessink PJM, Prot-Labarthe S, et al. Évaluation de l'exposition professionnelle aux antinéoplasiques dans une unité de pharmacie hospitalière. *Arch Mal Prof Environ* 2006;67(6):880-8.
- [50] Kirsch-Volders M, De Boeck M, Lison D. Tests de génotoxicité. *EMC* 2002;16-537-C11:1-4.
- [51] Falcy M. Évaluation des risques pour la santé liés à la manipulation des médicaments cytostatiques en milieu de soins. *Arch Mal Prof Environ* 2004;65(1):44-144.