

Manipulation des cytostatiques : quels risques pour le personnel infirmier du CHU de Sidi-Bel-Abbès

B. Beghdadli¹
A.-B. Kandouci¹
O. Ghomari
C. Dagorne²
S. Fanello²

1. Service de médecine du travail,
CHU de Sidi-Bel-Abbès,
22000 Sidi-Bel-Abbès, Algérie.

2. Département de santé
publique,
UFR médecine d'Angers,
49933 Angers.

Tirés à part : S. Fanello,
à l'adresse ci-dessus.

E.mail :
sefanello@chu-angers.fr

Summary

Antineoplastic drugs handling: occupational risk assessment in an Algerian hospital

Arch Mal Prof Env 2007; 68: 414-419

The aim of this study

The aim of this study was to assess the exposure risk during the handling of cytotoxics by healthcare workers in an Algerian hospital. Antineoplastic drugs have toxic properties on cells and therefore produce mutagenic, carcinogenic and teratogenic effects. Healthcare workers handling these drugs are at risk when preparing and administering them to cancer patients.

Methods

A questionnaire was administered to 16 women and 8 men working in four services regularly using these drugs. A workplace visit was performed to have an overview about working conditions.

Results

Many symptoms such as headache, cutaneous burn feeling, cutaneous (allergy, irritation) reaction, metallic taste, ocular irritation, dizziness were reported with high frequency.

The Cytotoxic Contact Index (CCI) was higher than 1 among haematology and gynaecology nurses.

The wearing of personal protective clothing was not respected by all workers. Only 5 persons among 24 "always" wear gloves and 9/24 said "sometimes". Only 8/24 wear a mask. Fifteen persons said that they had never worn a mask. None of the 24 persons wears a cap "regularly". Four have answered "sometimes" and 19 have answered "never". No service disposes of a vertical laminar airflow cabinet.

Conclusion

This study shows a high occupational exposure risk to antineoplastic drugs among nurses handling these drugs and the necessity of improving staff instruction and safety working conditions.

Résumé

Objectifs

Déterminer les conditions de manipulation des cytostatiques des personnels d'un CHU algérien, mesurer l'indice de contact cytotoxique (ICC), recueillir les symptômes liés à l'exposition.

Méthodes

Vingt-quatre soignants préparant des cytostatiques ont bénéficié d'un questionnaire inspiré de celui publié par l'INRS et l'ICC a été calculé, pour chaque agent. Le niveau 1 (ICC < 1) ne nécessite que des mesures minimales, le niveau 2 (ICC < 3) une hotte à flux laminaire et le niveau 3 (ICC > 3) une reconstitution centralisée.

Résultats

Huit hommes et 16 femmes, d'âge moyen 37,4 ans, travaillant dans quatre services depuis en moyenne huit ± trois années, présentaient une symptomatologie de type irritatif ou allergique (50 %) mais aussi des céphalées (58 %), vertiges (25 %), goût métallique dans la bouche (25 %). Dans la descendance, on notait deux malformations congénitales, une ostéogénèse imparfaite et une cataracte congénitale.

L'ICC calculé sur une semaine, était supérieur à 1 pour six des huit agents d'hématologie, deux sur trois en gynécologie et toujours inférieur à 1 en pédiatrie. Les moyens de protection étaient modestes : pas de surblouse, mais des blouses à manches courtes, 15/24 portaient des gants dont neuf de façon irrégulière, 15/24 jamais de masque et 21/24 jamais de lunettes. Il n'existait aucune hotte à flux laminaire. Huit/vingt-quatre agents affirmaient avoir eu au moins une projection de cytostatiques (quatre au visage, sept aux avant-bras), deux/vingt-quatre avaient bénéficié d'une formation.

Conclusion

La médecine du travail propose une formation des personnels aux techniques de manipulation, la dotation d'une hotte dans les deux services le plus exposés et une surveillance bisannuelle des agents concernés.

Mots-clés :
Cytostatiques,
manipulation, risque,
infirmiers.

Key-words:
Antineoplastic drugs,
handling, nurses,
health effects.

Les médicaments anticancéreux ou cytostatiques, ont une action sur la cellule cancéreuse, mais également sur la cellule saine. Les risques liés à leur manipulation par le personnel soignant sont connus depuis longtemps.

Certains effets sont immédiats, d'autres peuvent apparaître après une exposition chronique. Le *tableau I* montre le classement par le Centre International de Recherche sur le Cancer (1-3) (IARC) de certaines substances anticancéreuses ; plusieurs sont classées carcinogènes pour l'homme (Cat 1). Plusieurs études ont montré l'effet mutagène particulièrement sur les lymphocytes circulants des sujets professionnellement exposés (4-9) (*tableau I*).

Des fréquences élevées d'effets toxiques sur la reproduction ont également été rapportées (avortement, prématurité, malformations congénitales et infertilité) chez des infirmières et pharmaciennes préparant les chimiothérapies (10).

Les recommandations internationales actuelles préconisent, lorsque l'activité est importante, la centralisation des préparations de la chimiothérapie au niveau de la pharmacie de l'hôpital et l'utilisation d'un poste de sécurité cytostatique ou d'un isolateur afin de réduire le risque pour le personnel affecté à cette tâche. Dans notre CHU, quatre services utilisent régulièrement des médicaments cytostatiques. Il nous a paru intéressant de réaliser cette étude afin de faire la lumière sur les conditions de manipulation de ces médicaments et d'identifier le risque encouru par le personnel infirmier.

Objectifs

Dans le but de réduire les risques liés à la manipulation des cytostatiques, nous nous sommes fixé les objectifs suivants : déterminer dans quelles conditions le personnel infirmier manipule les médicaments anticancéreux,

recueillir les symptômes liés à l'exposition, renforcer les mesures de prévention.

Matériel et méthode

La population concernée est représentée par le personnel soignant manipulant les cytostatiques (préparation et administration de chimiothérapie), dans les services d'hématologie, de pédiatrie, de gynécologie et d'urologie du CHU de Sidi-Bel-Abbès. Ainsi, 24 sujets dont 16 femmes et 8 hommes ont participé à cette enquête. Ils administrent régulièrement des chimiothérapies à des malades atteints de cancer.

Les données ont été recueillies, sur les lieux du travail à l'aide d'un questionnaire préétabli, comprenant l'état civil (âge, sexe, situation familiale, nombre d'enfants...) ; l'ancienneté au travail, la durée d'exposition, la fréquence des préparations, les différents produits utilisés, la formation sur la manipulation, les plaintes exprimées par le personnel, la recherche d'effets éventuels sur les grossesses antérieures et la fertilité, les malformations chez les enfants, les moyens de protection utilisés (blouse, gants, masque, calot, lunettes de protection...), la survenue éventuelle d'un accident de projection du liquide lors de la reconstitution de la chimiothérapie. Nous nous sommes inspirés du questionnaire publié par l'INRS (11).

Afin d'évaluer l'importance du contact avec les médicaments anticancéreux, nous avons calculé l'Indice de Contact Cytotoxique (ICC), seul paramètre permettant, à l'heure actuelle, d'évaluer, de manière simple, l'exposition. Cet indice permet de distinguer trois niveaux auxquels sont rattachées des précautions particulières :

- niveau 1 : $ICC < 1$: préparation et administration de façon occasionnelle, nécessitant des mesures de prévention individuelle ;
- niveau 2 : $1 < ICC < 3$: préparation et administration en quantité modérée, nécessité de mise en place d'une prévention collective (poste de sécurité cytostatique) ;
- niveau 3 : $ICC > 3$: préparation et administration intensives, mise en place d'une unité de reconstitution centralisée.

Un bilan biologique a par ailleurs été demandé comprenant : NFS, bilan hépatique (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines) et rénal.

Il s'agit d'une enquête transversale descriptive, réalisée durant la période du mois d'avril à juillet 2004.

En premier lieu, nous nous sommes procuré la liste des médicaments anticancéreux auprès de la pharmacie centrale de l'hôpital et les services dont étaient destinés ces médicaments (*tableau I*).

Tableau I : Médicaments anticancéreux potentiellement cancérogènes*.

Groupe 1	Groupe 2A	Groupe 2B
Chlorambucil	Adriamycine	Amsacrine
Cyclophosphamide	Cisplatine	Bléomycine
Melphalan	BCNU	Dacarbazine
Myleran	CCNU	
MOOP	Etoposide	
Thiotépa	Procarbazine	
Treosulphan		

* D'après le Centre international de recherche sur le cancer.

L'analyse des données a été réalisée par l'intermédiaire du logiciel *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) version 13.

Nous avons réalisé une visite des lieux de travail afin de déterminer les conditions dans lesquelles étaient préparées les différentes molécules, en particulier la salle où était réalisée la reconstitution de la chimiothérapie (sa situation dans le service, les surfaces de préparation, la ventilation, l'existence d'une hotte...), ainsi que le processus d'élimination des déchets produits par cette activité.

Résultats

Population et symptomatologie

La population étudiée est représentée par le personnel infirmier occupé à la préparation et à l'administration de la chimiothérapie au niveau de quatre services du CHU de Sidi-Bel-Abbès.

24 sujets ont été interviewés sur les lieux de travail, 8 sont de sexe masculin et 16 sont de sexe féminin.

L'âge moyen était de 37,42 (hommes = 36,13 ; femmes = 38,06) ; 15 étaient mariés (5 hommes et 10 femmes).

L'ancienneté moyenne de travail était de 15 ans pour les hommes et 18 ans pour les femmes, et la durée moyenne d'exposition aux cytostatiques de 8 ans (1 an – 20 ans), 6 ans pour les hommes et de 9 ans pour les femmes ; onze sujets travaillaient en pédiatrie ; deux en urologie ; trois en gynécologie et huit en hématologie.

Les différents cytostatiques manipulés au niveau de chaque service sont reportés au *tableau II*.

Tableau II : Médicaments anticancéreux utilisés par service.

Service	Médicaments anticancéreux utilisés
HÉMATOLOGIE	Amsacrine, Aracytine, vincristine
	Bléomycine, Dédécène, VP16
	Formorubicine, 5-fluoro-uracile
	Daunorubicine, Endoxan
	Vinblastine, étoposide, épirubicine, Gemzar
PÉDIATRIE	Daunorubicine, cyclophosphamide Vincristine, doxorubicine, étoposide
UROLOGIE	Adriablastine
GYNÉCOLOGIE	Adriamycine, Endoxan,
	5 Fluoro-uracile
	Methotrexate, cisplatine, Gemzar

La symptomatologie exprimée pendant ou *a posteriori* des opérations de reconstitution et d'administration était représentée par des céphalées (14/24), des sensations de brûlure cutanée (8/24), réactions irritatives ou allergiques (7/24) ; goût métallique dans la bouche (6/24) ; atteinte oculaire à type d'irritation (5/24) ; vertiges (5/24) ; irritation de la gorge avec sensation de soif (4/24), troubles digestifs à type de nausées (1/24). Ces signes ne semblaient cependant pas préoccupants et n'avaient pas fait l'objet d'une consultation médicale.

Le nombre moyen d'enfant par famille était de deux (1, 5) ; un enfant présentait une cardiopathie familiale et un autre des laryngites à répétition.

Une infirmière présentait des problèmes d'infertilité ; deux infirmières avaient eu un avortement, aucune grossesse extra-utérine n'avait été signalée. Nous avons enregistré deux malformations congénitales, une ostéogénèse imparfaite chez l'enfant et une cataracte congénitale chez un autre enfant.

L'indice de contact cytotoxique et les mesures de prévention

Le risque dépend de l'intensité du contact et du médicament. L'importance du contact peut être appréciée grâce à l'indice de contact cytotoxique (ICC) : $ICC = \frac{nR}{nR + nA/nH}$

nR : nombre de reconstitutions ou préparations réalisées par une même personne pendant une période déterminée.

nA : nombre d'administrations réalisées par la même personne pendant la même période.

nH : nombre d'heures de travail de la personne pendant la période déterminée.

Cet indice (*tableau III*) a été calculé sur une période d'une semaine. En urologie, l'utilisation des cytostatiques est rare, et l'ICC n'a pas été calculé. La plupart des infirmiers du service d'hématologie ont un ICC > 1 (6/8) ; en gynécologie, 2/3 des infirmières ont un ICC > 1. En pédiatrie, où l'effectif est relativement important (11 infirmières), l'ICC est largement inférieur à un (0,08-0,2).

Tableau III : Indice de contact cytostatique (ICC) par service calculé sur une période d'une semaine.

Service	ICC minimum	ICC maximum
Hématologie	0,85	1,33
Pédiatrie	0,08	0,2
Gynécologie	0,45	1,65

Les moyens de protection individuels étaient enlevés chez bon nombre de personnels lors de l'administration des cytostatiques, alors qu'ils étaient portés lors des reconstitutions (*tableau IV*).

Aucun service ne disposait de hotte à flux laminaire vertical pour les opérations de reconstitution des chimiothérapies. Quant à la formation du personnel ; deux sujets parmi 24 avaient reçu une formation à la préparation des chimiothérapies, mais celle-ci n'avait pas été renouvelée. Aucune consigne d'information sur les moyens de protection et les mesures à prendre en cas d'accident de projection ou de dispersion n'était affichée. Concernant les accidents de projection de cytostatiques lors des opérations de reconstitution, huit sujets parmi les 24 affirmaient avoir eu une projection de cytostatique, dont quatre au niveau du visage, sept au niveau des avant-bras.

Quatorze infirmiers parmi les 24 avaient effectué le bilan demandé. Aucune anomalie biologique, en particulier hépatique, n'avait été retrouvée.

Le service d'hématologie comprenait 24 lits, la plupart du temps occupés par des malades atteints de cancer. Il n'existait pas de local spécifique à la reconstitution des différentes préparations qui se faisaient dans un local commun à toutes les autres préparations (préparation de perfusions, antibiothérapie, transfusion...), situé au milieu du service, d'une surface d'environ 6 m², avec accès direct aux chambres des malades. Les revêtements de surface n'étaient pas lisses, aucun système d'aspiration n'était en place, et le service ne disposait pas de hotte d'aspiration.

Les déchets de chimiothérapie (ampoules, seringues, flacons de perfusion, aiguilles, gants, tubulures...) étaient éliminés non séparés des autres déchets dans des sacs poubelles, ouverts à l'air, sans aucune précaution particulière. Au niveau des services de pédiatrie et d'urologie, les préparations de chimiothérapie se faisaient dans les mêmes conditions, sans précaution particulière.

Au niveau du service de gynécologie, les préparations étaient réalisées la plupart du temps dans la chambre du malade.

Tableau IV : Port des équipements de protection individuelle (EPI).

Réponse	Équipements de protection individuelle			
	Gants	Masque	Lunettes	Calot
Jamais	1	15	21	19
Parfois	8	1	3	4
Toujours	15	8	0	1

Discussion

L'évaluation du risque lié à la manipulation des médicaments anticancéreux peut être réalisée de différentes manières, telles que la recherche des effets biologiques (désordres hépatiques, effets mutagènes sur les lymphocytes circulants, effet mutagène des urines...), la détection des substances ou de leurs métabolites dans le sang ou les urines, leur présence dans l'environnement de travail, dans l'air ou sur les surfaces de travail (12, 13).

Ce travail représente l'approche initiale permettant d'avoir une idée globale sur les conditions de manipulation des chimiothérapies dans notre établissement. Le personnel de notre étude manipule les médicaments cytostatiques depuis en moyenne 8 ans sans respect des mesures de prévention, du fait probablement du manque d'information et de sensibilisation vis-à-vis du risque particulier lié à ce type de produit. Plusieurs études ont rapporté des manifestations cliniques lors de la manipulation des cytostatiques, à type de réactions irritatives ou allergiques, de céphalées, goût métallique, sensations de brûlures cutanées... telles que retrouvées dans notre étude (14, 15). Le nombre de cas d'avortements spontanés n'est pas significatif et le diabète pourrait être un facteur causal. Cependant, plusieurs études ont rapporté une fréquence élevée d'avortements chez des infirmières et des pharmaciennes manipulant ce type de médicaments (16, 17). En ce qui concerne l'ostéogenèse imparfaite, nous n'avons pas retrouvé de cas dans la littérature en notre possession. Même si l'indice de contact cytotoxique ne permet pas de quantifier l'exposition, il évalue cependant, d'une manière simple, l'intensité de l'exposition et conditionne la mise en œuvre des mesures de prévention correspondant à chaque niveau (*tableau V*).

L'indice de contact cytostatique est supérieur à 1 chez la plupart des infirmières des services d'hématologie et

Tableau V : Indice de contact cytotoxique et précautions nécessaires (19).

ICC	Niveau d'exposition	Fréquence des préparations	Précautions
< 1	I	Rare	Minimales
1 < ICC < 3	II	Modérée	Travail sous hotte à flux laminaire vertical
> 3	III	Intense	Préparation en pharmacie en cabine de sécurité

de gynécologie, où l'activité est modérée, justifiant donc la préparation des chimiothérapies dans des locaux isolés spécialement prévus à cet effet et dotés de hotte à flux laminaire vertical, conformément aux recommandations internationales (11, 12).

De plus, les équipements de protection individuelle (blouses, gants, masques, calots, lunettes...), qui représentent les moyens minimums que doit porter toute personne entrant en contact avec les cytostatiques, ne sont portés de manière régulière que par une proportion faible des personnels, et parfois non disponibles dans certains services tels que l'urologie et la pédiatrie, où nous avons noté l'absence de lunettes de protection. Ce manque de sensibilisation a été rapporté par d'autres auteurs (18).

Les déchets issus de la chimiothérapie sont également considérés dangereux, présentant un risque toxique pour le personnel et l'environnement et doivent par conséquent être éliminés dans des conteneurs fermés hermétiquement et séparés des autres types de déchets pour enfin aboutir à l'incinération (19).

Les accidents de projection de cytostatiques, sont dus le plus souvent à l'hyperpression provoquée dans le flacon. Des piqûres par aiguille lors de la reconstitution ont été rapportées. Ces accidents sont bénins si la victime applique rapidement les mesures de décontamination. Il n'empêche qu'ils nécessitent une consultation auprès d'un médecin et doivent être déclarés en accidents du travail. La victime doit être suivie régulièrement par le médecin du travail, afin de s'assurer de la bonne évolution. Dans notre étude, aucun accident n'a été déclaré auparavant, bien que quatre projections sur le visage aient été rapportées. Cependant, peu de temps après cette enquête, nous avons enregistré une déclaration de projection dans notre service, à la suite de cette sensibilisation.

Plusieurs études ont montré la réalité de l'exposition en mettant en évidence la présence de cytostatiques dans les urines des infirmières qui les manipulent, parfois même si les moyens de protection sont correctement respectés ; ceci témoigne de la difficulté d'une protection exemplaire (vêtements de protection, hotte, cabine...), et de la multiplicité des voies d'absorption (inhalation, contact cutané ou muqueux, digestive) (20, 26).

Nous devons également signaler l'insuffisance de la réglementation concernant le risque chimique, et particulièrement concernant les agents cytotoxiques, dans notre pays. Nous nous référons souvent à la réglementation française et internationale disponible (27-32).

Conclusion

Cette étude préliminaire a permis une approche simple de l'évaluation du risque lié à la manipulation des médicaments anticancéreux dans notre établissement de soins, a mis en évidence un certain nombre de dysfonctionnements tels que le manque de sensibilisation vis-à-vis du risque, le manque de moyens de protection (protection respiratoire, local réservé, etc.), particulièrement en hématologie où l'activité est importante. D'autres investigations sont nécessaires, mais il est urgent de sensibiliser les personnels au risque et de leur prodiguer une formation en matière de manipulation des chimiothérapies. La collaboration entre personnel infirmier, gestionnaires et médecin du travail est importante pour réduire le risque encouru par cette activité. La surveillance médicale des personnels manipulant les cytostatiques par le service de médecine du travail doit être particulièrement rigoureuse et se fera deux fois par an.

Références

1. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Overall Evaluation of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs. 13 april 1999 ; Volumes 1 to 42. Supplement 7.
2. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 9 june 2000 ; Vol 76.
3. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 11 november 1997 ; Vol 50.
4. Buono-Michel M., Orsière T., Sari-Minodier I., Botta A. : Surveillance biogénotoxicologique des infirmières manipulant des cytostatiques. *Arch Mal Prof*, 2000 ; 61 : 148-155.
5. Oestreicher U., Stephan G., Glatzel M. : Chromosome and SCE analysis in peripheral lymphocytes of persons occupationally exposed to cytotoxic drugs handled with and without use of safety covers. *Mutation Research*, 1990 ; 242 : 271-277.
6. Jakab M.G., Major J., Tompa A. : Follow-up genotoxicological monitoring of nurses handling antineoplastic drugs. *J Toxicol Environ Health*, 2001 ; 62 : 307-318.
7. Grummt T., Grummt H.J., Schott G. : Chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes of nurses and physicians handling antineoplastic drugs. *Mutat Res*, 1993 ; 302 : 19-24.
8. Reitz M., Afghanyar S., Gutjahr P. : Increasing rates of DNA single-strand breaks in lymphocytes of clinical personnel handling cytostatic drugs. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1993 ; 119 : 237-242.
9. Fuchs J., Hengstler J.G., Jung D., Hiltl G., Knietzko J., Oesch F. : DNA damage in nurses handling antineoplastic agents. *Mutat Res*, 1995 ; 342 : 17-23.

10. Valanis B., Vollmer W., Labuhn K., Glass A. : Occupational exposure to antineoplastic agents and self-reported infertility among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med*, 1997 ; 39 : 574-580.
11. Caillard V., Bengas-Bernard M., Crepis E., Sanchez D., Teulieres A.M. : Exposition du personnel de soins aux cytostatiques. L'expérience des centres hospitaliers de Dax et de Bayonne. INRS. Document pour le Médecin du Travail. N° 89, 1^{er} trimestre 2002.
12. Kiffmeyer T.K., Kube C., Opiolka S., Schmidt K.G., Schoppe G., Sessink P.J.M. : Vapour pressures, evaporation behaviour and airborne concentrations of hazardous drugs: implications for occupational safety. *Pharmaceutical J*, 2002 ; 268 : 1427-1432.
13. Connor T.H., Anderson R.W., Sessink P.J.M., Broadfield L., Power L.A. : Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States. *Am J Health-Syst Pharm*, 1999 ; 56 : 51-64.
14. Valanis B.G., Vollmer W.M., Labuhn K.T., Glass A. : Acute symptoms associated with antineoplastic drug handling among nurses. *Cancer Nursing*, 1993 ; 16 : 288-295.
15. Valanis B., Vollmer W., Labuhn K.T., Glass A.G. : Association of antineoplastic drug handling with acute adverse effects in pharmacy personnel. *Am J Hosp Pharm*, 1993 ; 50 : 2311-2313.
16. 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 literature. *J Oncol Pharm Practice*, 2005 ; 11 : 69-78.
17. Stucker I., Caillard J.F., Collin R., *et al.* : Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs. *Scand J Work Environ Health*, 1990 ; 16 : 102-107.
18. Nieweg R.M., de Boer M., Dubbleman R.C., *et al.* : Safe handling of antineoplastic drugs. Results of a survey. *Cancer Nursing*, 1994 ; 17 : 501-511.
19. Pruss A., Giroult E., Rushbrook P. : Safe management of wastes from healthcare activities. World Health Organization. 1999. www.who.int.
20. Sessink P.J.M., Cerna M., Rössner P., *et al.* : Urinary cyclophosphamide excretion and chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes after occupational exposure to antineoplastic agents. *Mutation Research*, 1994 ; 309 : 193-199.
21. Sessink P.J.M., Scholtes M.M., Anzion R.B.M., Bos R.P. : Determination of cyclophosphamide in urine by gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatography Biomed Applications*, 1993 ; 616 : 333-337.
22. Pethran A., Schierl R., Hauff K., Grimm C.H., Boos K.S., Nowak D. : Uptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel. Part I : monitoring of urinary concentrations. *Int Arch Occup Environ Health*, 2003 ; 76 : 5-10.
23. Nygren O., Landgren 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 : 209-214.
24. Sessink P.J., Boer K.A., Scheefhals A.P., Anzion R.B., Bos R.P. : 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 : 105-112.
25. Ensslin A.S., Pethran A., Schierl R., Fruhmman G. : Urinary platinum in hospital personnel occupationally exposed to platinum-containing antineoplastic drugs. *Int Arch Occup Environ Health*, 1994 ; 65 : 339-342.
26. Wick C., Slawson M.H., Jorgenson J.A., Tyler L.S. : Using a closed-system protective device to reduce personnel exposure to antineoplastic agents. *Am J Health Syst Pharm*, 2003 ; 60 : 2314-2320.
27. Décret n°2001-97 du 1^{er} février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction et modifiant le code du travail. JO n° 29 du 3 février 2001, page 1866.
28. Circulaire n° 678 du 3 mars 1987 relative à la manipulation des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier. BO n° 87.12.
29. Circulaire DGS/OB n° 381 du 2 mars 1990 relative à la formation continue des infirmières participant aux chimiothérapies anticancéreuses. BO n° 90/10.
30. Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. Évaluation thérapeutique. Médicaments utilisés en cancérologie. 2001, XXII, 12, 4^e édition.
31. Placet-Thomazeau B. : Recommandations pour la manipulation des médicaments cytotoxiques dans les établissements de santé. CCLIN SUD-OUEST. Version n° 1. Juillet 2002.
32. Falcy M., Zajdela F., Castegnaro M., Dayan-Henigsberg J., Picot A., Rousselin X. : Manipulation des substances génotoxiques utilisées au laboratoire. INRS. Prévention et Sécurité. ED 769.2001.