

Les médicaments cytostatiques en milieu de soins

1. Toxicité et risques professionnels

X. ROUSSELIN (*), I. STÜCKER (**)

Très utilisés maintenant dans le traitement des cancers – les premiers essais datent des années quarante avec un développement considérable des indications dans les années soixante-dix et quatre-vingt – seuls ou parfois en association avec d'autres thérapeutiques – irradiation ou chirurgie par exemple – les cytostatiques sont des médicaments perturbant le cycle de reproduction des cellules, en agissant, en particulier, sur l'ADN, dont ils modifient la structure, ou sur la synthèse protéique.

Encore appelés chimiothérapies anticancéreuses ou médicaments cytotoxiques, ces produits chimiques permettent donc d'inhiber la prolifération des cellules tumorales par plusieurs mécanismes d'action toxique. On distingue ainsi, sans entrer dans les classifications pharmacologiques pures, plusieurs grandes catégories d'agents cytostatiques :

- les dérivés alkylants (les plus anciens et les plus nombreux, agissant directement sur l'ADN),
- les agents intercalants,
- les inducteurs de cassures chromosomiques,
- les antimétabolites,
- les antimitotiques (ou inhibiteurs mitotiques),
- les antibiotiques antitumoraux,
- et les agents hormonaux.

On compte au total 80 à 90 substances différentes, commercialisées ou en expérimentation, de toxicité variable ; en pratique, la moitié environ de ces principes actifs

est d'utilisation courante dans les protocoles de traitements anticancéreux.

Quelques exemples peuvent être retrouvés dans les tableaux I, II et III. Sinon, des listes plus complètes sont consultables dans divers ouvrages ou publications à visée scientifique ou pratique [2, 8, 17, 29, 43, 44].

L'activité thérapeutique et la toxicité cellulaire de ces médicaments étant étroitement liées, il est d'emblée logique d'envisager un risque non négligeable après pénétration de ces produits dans l'organisme, d'autant que les effets ne portent pas spécifiquement sur les seules cellules tumorales mais aussi sur les cellules saines.

Les données expérimentales ont clairement démontré que la plupart de ces substances ont une activité mutagène, cancérogène et/ou tératogène. Chez l'homme, les connaissances en matière de toxicité de ces médicaments sont plus complexes ; il faut distinguer :

- les effets indésirables locaux et généraux au cours de certains des traitements utilisés, provoqués par l'administration répétée de doses élevées, le plus souvent par voie parentérale,
- le risque relatif de cancérisation secondaire chez les patients traités, encore discuté, mais cependant signalé (la fréquence de cette pathologie serait de 3 %) et probablement favorisé, là aussi, par l'utilisation de doses importantes en administration prolongée (en particulier avec les agents alkylants) et par l'association radiothérapie-chimiothérapie,
- et les dangers potentiels présentés par une exposition professionnelle accidentelle ou non accidentelle.

La contamination par exposition professionnelle ne doit pas être négligée. Elle est sans commune mesure avec celle provoquée par l'administration thérapeutique des

(*) Service Etudes et assistance médicales, Institut national de recherche et de sécurité, Paris.

(**) Unité de recherches épidémiologiques et statistiques sur l'environnement et la santé, U 170, INSERM, Villejuif.

substances cytostatiques. Mais il est clairement admis qu'une absorption des produits dans l'organisme des manipulateurs peut s'effectuer :

– par voie respiratoire et/ou digestive (production d'aérosols liquides ou solides au cours des préparations notamment),

– par voie cutanée (contacts avec les produits au cours des préparations ou en cas de projections lorsqu'il n'existe pas de mesures préventives suffisantes, manipulation des excréta des malades, insuffisance de précautions dans l'élimination des déchets...).

Depuis 1979, diverses publications font état de risques liés à la manipulation des cytostatiques par les infirmières et les pharmaciens hospitaliers. Certaines ont décrit une symptomatologie fonctionnelle ou d'autres effets non spécifiques, immédiats ou à moyen terme, parfois difficiles à interpréter. D'autres ont porté sur la mise en évidence de l'exposition ou sur la manifestation d'un effet mutagène proprement dit, c'est-à-dire d'un effet cytogénotoxique. Enfin, plus récemment, les risques pour la reproduction ont fait l'objet de quelques études. Dans la plupart des cas, les troubles rapportés concernaient du personnel manipulant les cytostatiques sans ou avec insuffisamment de précautions. Malgré quelques discussions quant à la validité de ces études et l'ignorance actuelle des effets à long terme en exposition professionnelle, il convient de souligner d'emblée l'intérêt d'une protection et d'une prévention efficaces au cours des opérations mettant en œuvre ces produits. Les modalités de prévention sont complexes ; elles ne seront pas développées ici, mais ultérieurement dans une seconde partie. Avant, donc, d'aborder ce domaine, il est utile de faire le point sur les connaissances en matière de toxicité des cytostatiques et de risques professionnels liés à leur manipulation en milieux de soins.

1. TOXICITE INTRINSEQUE DES CYTOSTATIQUES : DONNEES EXPERIMENTALES ET EFFETS SECONDAIRES OBSERVES AU COURS DES ADMINISTRATIONS THERAPEUTIQUES

Les mécanismes d'action propres aux cytostatiques et leurs caractéristiques physico-chimiques font logiquement évoquer une toxicité intrinsèque importante, à court, moyen et long terme. L'apparition des effets toxiques est, bien sûr, comme pour toutes substances chimiques, dépendante des doses absorbées et de la durée d'exposition.

Les effets mutagène, cancérigène et/ou tératogène expérimentaux sont démontrés pour un certain nombre de cytostatiques depuis plusieurs années [6, 15, 17, 22, 36]. Le tableau II permet de rappeler quelques résultats obtenus lors de tests de génotoxicité des antinéoplasiques. A partir des études disponibles, des évaluations de risques cancérigènes et tératogènes ont ainsi été établies, en particulier par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) [15, 16, 17, 28]. On peut constater que les risques, dans l'état actuel des connaissances, varient selon la nature des produits (tableaux III et IV), les agents alkylants semblant représenter la famille la plus dangereuse en ce qui concerne notamment l'induction d'affections tumorales.

Par ailleurs, les effets secondaires dus à l'administration des cytostatiques à doses thérapeutiques chez les malades atteints de cancers sont généralement bien connus. Ils peuvent, dans certains cas, être des facteurs limitants du traitement, d'autant que les protocoles préconisent le plus souvent une polychimiothérapie, avec une marge étroite entre doses thérapeutiques et doses toxiques. On distingue habituellement les effets secondaires immédiats (locaux et généraux) et la toxicité à long terme (effets sur la reproduction, risques de cancérisation secondaire).

Sans développer davantage ce chapitre, il peut être utile toutefois de rappeler la nature des effets observés.

TABLEAU I

Liste non exhaustive de médicaments anticancéreux [2, 7, 9, 29, 43]

Nom usuel	Autres dénominations
Agents alkylants	
Busulfan	Misulban, BSF
Carboplatine	Paraplatine
Carmustine	Bicnu, BCNU
Chlorambucil	Chloraminophène, CAB
Chlorméthine	Caryolysine, HN2
Cisplatine	Cisplatyl, CDDP
Cyclophosphamide	Endoxan, CPM
Dacarbazine	Déticène, DTIC
Estramustine	Estracyt
Hexaméthylmélatine	Altrétamine, Hexastat, HMM
Hydroxyurée	Hydréa, HUR
Ifosfamide	Holoxan 1 000, Isophosphamide
Lomustine	Bélustine, CCNU
Melphalan	Alkéran, MPH
Mitomycine	Améticine, MTC
Moutarde à l'azote	
Pipobroman	Vercyte
Procarbazine	Natulan, PC2
Sémostine	Méthyl-CCNU
Streptozotocine	Zanosar
Thiotépa	TTP
Triéthylénemélatine	
Triéthylénethiophosphamide	
Antimétabolites	
Azacytidine	Imurel
Azathioprine	Cytosine, Arabinoside,
Cytarabine	Aracytine, Cytarbel, CAR
	5-FU, Efudix
Fluorouracile	Purinéthol, 6-MP
Mercaptopurine	Ledertrexate
Méthotrexate	Lanvis
Thioguanine	
Antimitotiques	
Etoposide	Vépéside, VP 16
Téniposide	Vêhem, VM 26
Vinblastine	Velbé, VLB
Vincristine	Oncovin, VCR
Vindésine	Eldisine, VDS
Antibiotiques	
Aclarubicine	Aclacinomycine, ACM
Bléomycine	BLM
Dactinomycine	Lyovac-Cosmegen
Daunorubicine	Cérubidine, DRB
Doxorubicine	Adriamycine, Adriblastine, ADM
Epirubicine	Farmorubicine
Mithramycine	Plicamycine, Mitracine, MTM
Mitomycine	Améticine, MTC
Zorubicine	Rubidazone, RBZ
Agents hormonaux	
Aminoglutéthimide	Orimète
Diéthylstilbestrol	Distilbène
Estramustine	Estracyt
Ethinylestradiol	
Flutamide	Eulexine
Medroxyprogestérone	Dépo-prodasone, Farlutal
Mitotane	op'DDD
Prednimustine	Stéréocyt
Prednisone	Prednisolone, Dexaméthasone
Tamoxifène	Nolvadex, Tamofène, Kessar
Divers (non classés)	
Amsacrine	Amsidine
Asparaginase	Kidrolase, ASP
Bisantrène	Zantrène
Déoxycoryformycine	
Eliptinium (acétate)	Céltium
Interférons	Roféron : alpha 2A; Introna : alpha 2B
Interleukine 2	
Mitobronitol	Myélobromol
Mitoguanzone	Méthyl-gag
Mitoxantrone	DHAD, Novantrone

TABLEAU II

Résumé des tests de toxicologie génétique sur les antinéoplasiques [6, 15, 17]

Mécanisme d'action Agent	Mutation		Anomalies chromosomiques				Autres	
	Procaryotes (Ames/ Salmonelle)	Cellules de mammifères (in vitro)	Aberrations (in vitro)	Aberrations (in vivo)	Échanges de chromatides- sœurs (in vitro)	Humains (in vivo)	Tests de transfor- mation cellulaires (in vitro)	Essai de mutation létale dominante (rongeur : in vitro)
Alkylants								
Carmustine (BCNU)	+	+	+	+		+		
Busulfan		+			+			
Chlorambucil		+	+	+	+	?	+	
Cisplatine	+	+	+	+	+	+	+	
Cyclophosphamide	+	+	+	+	+	+	+	+
Dacarbazine	-	+(+)			(+)			
Melphalan	+		+	+	+	+		
Mitomycine C	+	+	+		+	+		+
Moutarde à l'azote	+		+	+	+	+		+
Procarbazine	+	+		+	+	+		+
Thiotépa	+	+	+	+	+		+	+
Agents intercalants								
Actinomycine D	-	+	+		(+)			+
Adriamycine	+	+	+		(+)	+	+	
(Doxorubicine)								
Amsacrine (AMSA)	+	+	+		+			
Daunomycine	+	+	+		(+)			
Inducteurs de cassures chromosomiques								
Bléomycine	-/+	(+)	+	+	(+)	+	+	+
Etoposide	+	+	+		+			
Antimétabolites								
Fluorouracile	-		+	+		?	+	
Mercaptopurine	+	+	+	+		+	-	+
Méthotrexate	-	+	+	+	+	+	+	+
Inhibiteurs de mitoses								
Vincristine	-	?(+)	-	?(+)	-		-	
Agents hormonaux								
Diéthylstilbestrol	-	-	?	?	-		+	+

+ = résultat positif (c'est-à-dire mutagénicité); (+) = résultat fortement positif; - = résultat négatif (c'est-à-dire absence de mutagénicité); ? = impossible de conclure.

Parmi les effets locaux immédiats, les accidents d'extravasation sont parmi les plus redoutés, susceptibles d'entraîner, avec les médicaments vésicants ou fortement irritants, en quelques mois, une ulcération locale, voire une nécrose tissulaire ou un granulome inflammatoire. Sinon, la survenue d'une alopecie ou d'atteintes cutanéomuqueuses (stomatite, inflammation et surinfection locales, pigmentation cutanée...) est rencontrée lors de certaines chimiothérapies anticancéreuses.

Les effets secondaires généraux sont très divers et représentent souvent des problèmes difficiles à résoudre, notamment dans l'acceptabilité du traitement. Les atteintes spécifiques viscérales sont nombreuses; la toxicité est plus importante sur les cellules à multiplication rapide et la gravité des phénomènes observés varie selon le type de substance utilisée. On retrouve ainsi divers troubles :

- anorexie (phénomène général),
- troubles digestifs (nausées, vomissements, constipation ou diarrhée),
- réactions de type allergique,
- réactions fébriles,
- déficits immunitaires,
- complications infectieuses,
- atteintes hématologiques (aplasie médullaire, troubles de la coagulation),

- atteintes hépatiques (le plus souvent cytolytiques, parfois rétentionnelles),
- troubles cardio-vasculaires (insuffisance coronarienne ou troubles de conduction),
- atteintes broncho-pulmonaires (pneumopathie interstitielle, fibrose, asthme),
- atteintes rénales (tubulopathie et/ou glomérulopathie),
- troubles neurologiques (confusion, troubles de l'équilibre, céphalées, polynévrite...),
- troubles métaboliques divers,
- atteintes oculaires (conjonctivite, rétinite...).

La toxicité à moyen et long terme des cytostatiques, observée chez les patients atteints de cancer et traités par une chimiothérapie en association ou non avec d'autres techniques, est plus insidieuse. A côté des risques de cancérisation secondaire (dont l'incidence serait très faible d'après les estimations actuelles), les effets sur la reproduction sont maintenant bien connus. Chez l'homme, on peut observer une atteinte des cellules germinales et des perturbations de la spermatogénèse, voire une stérilité définitive. Chez la femme, on décrit des perturbations graves des cycles menstruels; les effets tératogènes et fœtotoxiques de la plupart des médicaments cytotoxiques posent des problèmes importants chez les sujets jeunes.

TABLEAU III

Cancérogénicité, tératogénicité et mutagénicité des agents antinéoplasiques [6, 15, 17, 29]

Composés	Cancérogénicité (rongeur)	Tératogénicité	Mutagénicité
<i>Alkylants</i>			
<i>Chloréthylants</i>			
Carmustine (BCNU)	+	+	+
Lomustine (CCNU)	+	+	+
Chornaphazine*	+	NA	+
<i>Moutardes à l'azote</i>			
Chlorambucil*	+	+	+
Cyclophosphamide*	+	+	+
Ifosfamide	+	+	+
Meiphalan*	+	+	+
Moutarde à l'azote	+	+	+
<i>Méthylants</i>			
Procarbazine	+	+	+
Streptozotocine	+	NA	+
<i>Aziridines</i>			
Mitomycine C	+	+	+
Thiotépa	+	+	+
<i>Alkyl-sulfonates</i>			
Busulfan (Myleran)*	+	NA	+
<i>Métaux lourds</i>			
Cisplatine	+	NA	+
<i>Autres</i>			
Dacarbazine	+	+	(+)
<i>Agents intercalants</i>			
Actinomycine D	+	+	+
Adriamycine (Doxorubicine)	+	+	+
Daunomycine	+	+	+
Daunorubicine	+	+	(+)
Bléomycine	IA	NA	+
<i>Antimétabolites</i>			
5-Azacytidine	+	+	+
Cytarabine	+	+	+
Fluorouracile	IA	+	(+)
Mercaptopurine	IA	+	+
Méthotrexate	IA	+	+
<i>Inhibiteurs de mitoses</i>			
Vinblastine	IA	+	-
Vincristine	IA	+	-
Vindésine	IA		(+)
<i>Agents hormonaux</i>			
Diéthylstilbestrol*	+	+	IA (+/-)
Progestérone	+	IA	IA
<i>Divers</i>			
Mitoxantrone	IA		-

* = cancérogène reconnu pour l'homme d'après la classification du CIRC.

+ = positif (pour la cancérogénèse, les valeurs positives sont celles qui sont classées comme limitées ou suffisantes dans au moins une espèce animale).

(+) = données positives limitées.

IA = inadéquates (d'après les critères du CIRC).

NA = pas de données.

En résumé, les données expérimentales et les effets secondaires observés lors des traitements par les cytostatiques montrent que beaucoup de ces médicaments ont une forte toxicité. L'administration de doses élevées sur de longues durées (phénomènes cumulatifs) et l'existence de certains facteurs favorisants chez les malades atteints de cancer sont à l'origine de manifestations pathologiques handicapantes ou de gravité majeure. Il est impossible, ici, de détailler tous les résultats expérimentaux et les problèmes engendrés par les thérapeutiques anticancéreuses mais on peut remarquer que des variations existent selon le type de produit utilisé en chimiothérapie. Les cytostatiques doivent être considérés non seulement comme des médicaments indispensables dans le traitement des tumeurs malignes, mais aussi comme des substances chimiques dont la toxicité doit être maîtrisée et prévenue.

2. EFFETS TOXIQUES CHEZ LE PERSONNEL HOSPITALIER

L'utilisation des cytostatiques inquiète le milieu hospitalier depuis de nombreuses années. Leur pouvoir mutagène, la survenue de tumeurs secondaires, hématopoiétiques ou solides, chez des patients traités par chimiothérapie anticancéreuse, les nombreux effets secondaires parfois très graves lors des traitements [2, 36], ont conduit les médecins surveillant le personnel hospitalier à s'interroger sur leur éventuelle toxicité pour ce dernier lors des manipulations. Plusieurs auteurs [8, 32, 33, 44] ont repris, ces dernières années, l'ensemble des observations publiées relatant divers troubles survenus à court ou moyen terme après préparation ou administration de chimiothérapies anticancéreuses. La nature des troubles généraux ou locaux qui ont pu être rapportés dans la littérature est rappelée dans les tableaux V et VI.

TABLEAU IV

**Classification des cytostatiques
parmi les substances cancérogènes**

(d'après le Centre International de Recherche sur le Cancer) [16]

GROUPE 1 - Produits cancérogènes pour l'homme	
Chlornaphazine Chlorambucil Cyclophosphamide Melphalan Busulfan MOPP (et autres chimiothérapies incluant des agents alkylants)	
GROUPE 2 - Produits probablement cancérogènes pour l'homme	
Sous-groupe 2 A : preuve assez bien établie	Sous-groupe 2 B : preuve moins bien établie
Procarbazine (chlorhydrate) Moutarde à l'azote BCNU (Carmustine) CCNU (Lomustine) Cisplatine Doxorubicine Thiotépa	Dacarbazine Hydrazine Merphalan Mitomycine C Bléomycine Daunomycine

TABLEAU V

**Effets toxiques généraux des cytostatiques signalés
chez le personnel hospitalier**

Effets observés	Conditions de travail	Références
Troubles à type de sensations ébrieuses, vertiges, rougeurs du visage	Pharmaciens manipulant du cisplatine et de la dacarbazine (pas de précautions)	Ladik et coll., 1980 [21]
Nausées, céphalées, vertiges, pertes de cheveux, irritation nasale	Préparations et administration de cytostatiques divers (locaux de travail inadéquats)	Crudi, 1980 [7]
Rashs urticariens avec nausées, vomissements, céphalées et malaises (5 min à 3 h après)	Infirmières manipulant l'amsacrine (disparition des symptômes après installation d'une hotte à flux laminaire vertical)	Reynolds et coll., 1982 [31]
Altérations hépatiques (1 cytolyse et 2 fibroses) accompagnées de céphalées et chute de cheveux	Cytostatiques divers, mais surtout bléomycine, cyclophosphamide et vincristine (amélioration après arrêt de l'exposition)	Sotaniemi et coll., 1983 [37]

2.1. Effets généraux

En 1980, LADIK et coll. [21] rapportent des troubles à type de sensations ébrieuses, vertiges, rougeurs du visage, chez des pharmaciens manipulant du cisplatine et de la dacarbazine, ces troubles disparaissant avec l'amélioration des mesures de prévention.

CRUDI [7], la même année, constate également, chez des personnes préparant et administrant des cytostatiques dans des locaux de petite taille et non ventilés, la survenue de nausées, sensations ébrieuses, vertiges, céphalées, pertes de cheveux et irritation nasale.

Des manifestations, semblables à celles observées chez les patients traités, à type de rashs urticariens, nausées, vomissements, douleurs épigastriques, céphalées et malaises sont rapportés par REYNOLDS et coll. [31], en 1982, chez des pharmaciens et infirmières préparant des solutions d'amsacrine, ces symptômes débutant 5 minutes à 3 heures après la manipulation du médicament ; l'installation d'une hotte à flux laminaire vertical a entraîné la disparition de la symptomatologie dans les mois suivants.

Enfin, SOTANIEMI et coll. [37], en 1983, rapportent des altérations hépatiques (hépatite cytolytique dans un cas et fibrose dans deux cas) chez trois infirmières sans antécédent d'éthylisme chronique, toutes manipulant habituellement des médicaments cytostatiques (en particulier bléomycine, cyclophosphamide et vincristine), depuis plusieurs années (6 à 16 ans). Ces atteintes étaient accompagnées d'autres troubles à type de céphalées et pertes de cheveux. L'évolution montre, chez ces trois personnes, une amélioration du bilan biologique hépatique après arrêt de l'exposition aux cytostatiques.

2.2. Effets locaux

2.2.1. L'effet sensibilisant

Signalé avec un certain nombre de cytostatiques, assez bien documenté pour les agents alkylants, il est suscepti-

TABLEAU VI

**Exemples de cytostatiques provoquant
des effets cutanéomuqueux par contact direct**
[1, 2, 8, 9, 29, 34, 43]

Médicament	Effet observé
Amsacrine	Irritant dans l'acide lactique
Anthracyclines	Irritants
Bléomycine	Irritant, allergisant
Busulfan	Irritant
Carmustine	Irritant
Chlorméthine (Caryolysine)	Vésicant, irritant nasal
Cisplatine	Allergisant
Cyclophosphamide	Irritant, allergisant
Dacarbazine	Irritant cutané et nasal
Dactinomycine	Vésicant, très caustique
Daunorubicine	Vésicant, irritant cutané et nasal
Doxorubicine (Adriamycine)	Vésicant, irritant, allergisant
Estramustine	Très irritant cutané et nasal
Fluorouracile	Irritant, inflammation si peau lésée, allergisant
Hydroxyurée	Irritant
Ifosfamide	Irritant
Interférons	Irritants
Lomustine	Vésicant, irritant cutané et nasal
Melphalan	Irritant
Méthotrexate	Irritant, allergisant
Mithramycine	Vésicant, irritant
Mitomycine	Vésicant, irritant
Mitoxantrone	Irritant cutané et oculaire
Plicamycine	Irritant
Procarbazine	Irritant
Thiotépa	Irritant
Vinblastine	Vésicant, irritant
Vincristine	Vésicant, irritant
Vindésine	Vésicant, irritant, ulcère de cornée

ble d'être responsable de manifestations allergiques cutanées ou respiratoires chez les malades traités mais aussi, à un moindre degré, chez le personnel soignant.

L'allergie aux sels complexes de platine est bien connue [25, 34]. Des manifestations anaphylactiques, dues à un mécanisme d'hypersensibilité au cis-diaminedichloroplatine (cis-platine) sont décrites chez des patients recevant

ce produit dans le cadre d'une chimiothérapie anticancéreuse. Une réaction immunologique croisée entre le cis-platine et les chloroplatinates existe et des phénomènes allergiques respiratoires et cutanés aux sels de platine sont rapportés dans diverses professions [34].

L'amsacrine, rappelons-le, a été rendue responsable de rashes urticariens chez des pharmaciens et infirmières préparant les traitements sans précaution particulière [31]. Dans ces observations, le mécanisme d'action n'est pas précisé.

Effectuant une surveillance de l'état de santé des infirmières d'un hôpital parisien, ESTRYN-BEHAR et coll. [9] rapportent, en 1983, la survenue d'érythèmes prurigineux, de réactions urticariennes et de dyspnées asthmatiformes au décours de la manipulation de divers cytostatiques ; des tests de dégranulation des basophiles, pratiqués chez quelques-uns de ces sujets, ont permis de confirmer le diagnostic avec une positivité pour la chlorméthine, le cyclophosphamide, la doxorubicine et le méthotrexate.

2.2.2. Il faut rappeler, par ailleurs, le risque d'atteintes cutanéomuqueuses et oculaires liées aux effets irritants, voire caustiques d'un bon nombre de cytostatiques [1, 2, 29, 43].

Ces atteintes, observées chez les patients traités, peuvent aussi se rencontrer en cas de mauvaises manipulations ou d'incidents (piqûres accidentelles, projections cutanées ou oculaires, hygiène insuffisante...) chez le personnel soignant. L'existence ou non et l'importance des manifestations décrites sont, ici aussi, fonction de la nature du médicament ou de la préparation. Il convient cependant d'être vigilant vis-à-vis de l'ensemble des cytostatiques en ce qui concerne ce risque ; les données actuellement disponibles ne sont pas exhaustives. Quelques exemples sont présentés dans le tableau VI.

En résumé, plusieurs observations font état d'effets toxiques immédiats ou retardés chez le personnel hospitalier (pharmaciens, infirmières) appelé à être en contact avec les médicaments cytostatiques (par voie respiratoire et/ou cutanée). Ces observations isolées n'ont pas la puissance d'études épidémiologiques de grande envergure. Elles incitent cependant à une grande vigilance. Les troubles constatés, malgré parfois leur manque de spécificité, semblent bien, pour certains d'entre eux, être en relation avec la préparation des chimiothérapies anticancéreuses, en particulier lorsque celle-ci est effectuée sans aucune précaution.

3. MISE EN EVIDENCE DE L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE AUX CYTOSTATIQUES

La recherche d'une exposition aux médicaments cytostatiques au cours de leur manipulation par le personnel de santé a tout d'abord été effectuée au moyen de 2 méthodes, l'étude du pouvoir mutagène des urines et la recherche plus spécifique du ou des produits en cause ou de leurs métabolites dans les liquides biologiques.

3.1. Etude du pouvoir mutagène des urines

La recherche de l'exposition aux cytostatiques a été le plus fréquemment testée par l'accroissement du pouvoir mutagène des urines d'infirmières exposées par rapport aux urines d'infirmières non exposées, par le test d'Ames (tableau VII).

Six études ont été menées sur des populations d'infirmières manipulant sans précaution particulière. Parmi celles-ci, cinq études [4, 5, 11, 20, 40] ont montré un accroissement significatif du pouvoir mutagène des urines des exposées par rapport aux non exposées. Seuls, GIBSON et coll. [12] n'ont pas retrouvé ce résultat.

TABLEAU VII
Mise en évidence de l'exposition professionnelle aux cytostatiques par l'étude du pouvoir mutagène des urines (test d'Ames)

Population étudiée	Résultats des études	Conditions de travail	Références
Infirmières	Accroissement significatif du pouvoir mutagène des urines (exposées/non exposées)	Absence de précaution particulière ou spécifique	Falck, 1979 [11]; Bos, 1982 [5]; Kolmodin-Hedman et coll., 1983 [20]; Stücker et coll., 1986 [40]; Benhamou et coll., 1986 [4]
Infirmières	Pas d'anomalie significative	Absence de précaution particulière	Gibson et coll., 1984 [12]
Infirmières	Pas d'activité mutagène anormale dans les urines	Préparation sous HFL (1) (vertical ou horizontal)	Staiano et coll., 1981 [38]
Infirmières	Pas d'activité mutagène anormale dans les urines	Préparation sous HFL (1) horizontal	Venitt et coll., 1984 [45]
Infirmières et pharmaciens	Activité mutagène positive Activité mutagène négative	HFL (1) horizontal HFL (1) vertical	Anderson et coll., 1982 [1]
Infirmières	Absence d'activité mutagène anormale dans les urines	Préparation sous HFL (1) vertical	Ratcliffe, 1983 [30]

(1) HFL = hotte à flux laminaire.

Quatre autres études ont été menées auprès de populations d'infirmières ou de pharmaciens, mais cette fois-ci manipulant les cytostatiques sous hottes à flux laminaire (HFL) vertical ou horizontal. Des difficultés d'interprétation peuvent parfois apparaître dans ces études, en raison notamment de l'insuffisance de renseignements quant au mode d'utilisation des moyens de prévention et quant à la mise en œuvre des protections individuelles. STAIANO et coll. [38] n'ont pas trouvé d'activité mutagène dans les urines chez des infirmières manipulant sous HFL vertical ou sous HFL horizontal. L'étude de VENITT et coll. [45] donne les mêmes résultats chez des infirmières manipulant sous HFL horizontal. RATCLIFFE [30] ne décèle pas non plus d'activité mutagène anormale dans un groupe de pharmaciens et d'infirmières préparant des cytostatiques sous HFL vertical. Il en est de même pour ANDERSON et coll. [1] qui montrent aussi que l'activité mutagène est négative quand il est utilisé une HFL vertical. Mais, par contre, dans cette dernière étude, les auteurs mettent en évidence une activité mutagène positive dans le cas de manipulation sous hotte à flux laminaire horizontal. Il convient de rappeler, à ce sujet, qu'il existe une différence entre les 2 systèmes de HFL ; le flux horizontal, d'utilisation assez répandue, ne permet de protéger que le produit préparé.

Enfin, deux publications récentes [26, 27] font état d'une étude de mutagénicité des urines (test d'Ames et SOS Chromotest) dans une population d'agents hospitaliers non exposés à des risques particuliers ou exposés à des médicaments cytostatiques, à des solvants ou à une atmosphère de bloc chirurgical. Les auteurs n'ont pas pu mettre en évidence de relation significative entre exposition professionnelle et mutagénicité urinaire. Mais l'étude manque de puissance sur le plan statistique ; en particulier, le nombre de sujets exposés aux cytostatiques est trop faible pour tirer des conclusions valables.

3.2. Dosages biologiques

Des méthodes de dosages analytiques urinaires ont permis de montrer également qu'il existait un risque d'imprégnation de l'organisme chez les sujets préparant des cytostatiques (tableau VIII).

Ainsi, dans les études de HIRST et coll., en 1984, et de EVELO et coll., en 1986, du cyclophosphamide a été

retrouvé dans des échantillons d'urines d'infirmières manipulant ce produit [10, 14], même avec le port de gants lors de la préparation [10]. Dans l'étude de JAGUN et coll., chez des infirmières manipulant aussi les cytostatiques avec des gants de protection, les taux de thioéthers urinaires dosés sur des échantillons prélevés après une semaine de travail étaient significativement plus élevés que ceux détectés sur des échantillons prélevés après la période de repos de fin de semaine [18]. Par contre, VENITT et coll. [45], surveillant une population de pharmaciens et d'infirmières préparant les cytostatiques sous HFL horizontal, n'ont pas retrouvé ni d'activité mutagène dans les urines ni de différence significative entre sujets exposés et non exposés en ce qui concerne les concentrations urinaires des dérivés du platine.

Malgré certaines difficultés méthodologiques ou celles liées à la sensibilité des techniques utilisées (manque de spécificité et de sensibilité à des facteurs étrangers, en particulier dans l'interprétation des tests de mutagénicité) évoquées par certains auteurs, il semble toutefois que la manipulation des cytostatiques soit susceptible d'entraîner une absorption d'une partie des produits suffisante pour pouvoir être décelée qualitativement ou quantitativement dans les urines des sujets exposés, notamment lorsque les moyens de protection sont insuffisants.

4. MISE EN EVIDENCE D'UN EFFET CYTOGENOTOXIQUE CHEZ LE PERSONNEL EXPOSE

Les effets cytogénotoxiques ont été testés par l'évaluation de la fréquence d'anomalies chromosomiques lymphocytaires et/ou par le nombre moyen d'échanges de chromatides sœurs (ECS) par lymphocyte. Huit études au total ont été publiées (tableaux IX et X).

Les études de WAKSVIK et coll. [46] et NORPPA et coll. [24] ont toutes deux montré une élévation significative du nombre moyen d'ECS. Ce résultat n'a toutefois pas été retrouvé dans les études de STILLER et coll. [39], KOLMODIN-HEDMAN et coll. [20], BARALE et coll. [3], STÜCKER et coll. [40] et JORDAN et coll. [19].

Certaines études ont de plus évalué la fréquence d'anomalies chromosomiques lymphocytaires. WAKSVIK et coll. [46] ont montré un excès significatif de lacunes.

TABLEAU VIII

Mise en évidence de l'exposition professionnelle aux cytostatiques par dosages analytiques urinaux des substances ou de leurs métabolites

Population étudiée	Résultats des études	Conditions de travail	Références
Infirmières	Cyclophosphamide retrouvé sur échantillons d'urines d'infirmières préparant les traitements	Port de gants dans l'une des études	Hirst et coll., 1984 [14] ; Evelo et coll., 1986 [10]
Infirmières	Taux de thioéthers urinaires significativement plus élevés après une semaine de travail (par rapport à ceux retrouvés après la période de repos de fin de semaine)	Gants de protection	Jagun et coll., 1982 [18]
Infirmières	Pas de différence significative entre exposées et non exposées lors du dosage des dérivés du platine (pas d'activité mutagène anormale des urines)	Préparation sous hotte à flux laminaire horizontal	Venitt et coll., 1984 [45]

TABLEAU IX

**Mise en évidence d'un effet mutagène ou cytogénotoxique
chez le personnel exposé professionnellement aux cystostatiques : études positives**

Population étudiée	Résultats des études	Conditions de travail	Références
Infirmières	Élévation significative du nombre d'échanges de chromatides sœurs (ECS) par lymphocyte humain	Sujets « fortement » exposés (> 10 perfusions par semaine)	Waksvik et coll., 1981 [46] Norppa et coll., 1980 [24]
Infirmières	Excès significatifs de lacunes dans l'étude de la fréquence d'anomalies chromosomiques lymphocytaires	Sujets « fortement » exposés (> 10 perfusions par semaine)	Waksvik et coll., 1981 [46]
Infirmières	Augmentation significative des anomalies de chromosomes (anomalies de type fragments acentriques)	Sujets « fortement » exposés (> 10 perfusions par semaine)	Nikula et coll., 1984 [23]

TABLEAU X

**Mise en évidence d'un effet mutagène ou cytogénotoxique
chez le personnel exposé professionnellement aux cystostatiques : études négatives**

Population étudiée	Résultats des études	Conditions de travail	Références
Infirmières	Pas d'élévation significative du nombre d'échanges de chromatides sœurs (ECS)	Sujets « fortement » exposés (> 10 perfusions par semaine)	Barale et coll., 1985 [3]
Infirmières	Pas d'élévation significative du nombre d'ECS	Gants et masques, populations modérément exposées (< 10 perfusions par semaine)	Stiller et coll., 1983 [39]
Infirmières	Pas d'élévation significative du nombre d'ECS	Pièces spéciales, populations modérément exposées (< 10 perfusions par semaine)	Kolmodin-Hedman et coll., 1983 [20]
Infirmières	Pas d'élévation significative du nombre d'ECS	Populations modérément exposées (< 10 perfusions par semaine)	Stücker et coll., 1986 [40] Jordan et coll., 1986 [19]

TABLEAU XI

Étude des effets sur la reproduction lors de la manipulation des cystostatiques en milieu professionnel

Population étudiée	Résultats des études	Conditions de travail	Références
Infirmières (âge < 40 ans)	Enquête de type cas-témoins : à partir du registre finlandais des hospitalisations (cas : avortements spontanés; témoins : naissances). Avortements spontanés significativement plus fréquents chez les infirmières ayant manipulé des cystostatiques pendant le 1 ^{er} trimestre de grossesse (OR = 2,3)	Travail dans des services utilisateurs de cystostatiques appartenant à des hôpitaux fortement utilisateurs de cystostatiques	Selevan et coll., 1985 [35]
Infirmières	Enquête de type cas-témoins : à partir du registre finlandais des hospitalisations (cas : avortements spontanés ou enfants malformés; témoins : naissances). Manque de puissance dans la cohorte initiale (effectifs trop faibles). Fréquence de manipulations significativement plus élevée chez les femmes ayant eu un enfant malformé (OR = 4,7).	Utilisations rares (blocs opératoires, soins intensifs, médecine interne), sauf dans le second groupe (enfants malformés) où extension de la cohorte à des infirmières de service d'oncologie médicale	Hemminki et coll., 1985 [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 exposés (OR = 2,0)	Préparation > 10 perfusions/semaine antérieurement ou simultanément à la grossesse	Stücker et coll., 1988 et 1990 [41, 42]

L'étude de NIKULA et coll. [23] a décelé une augmentation significative des anomalies de chromosomes due en particulier aux anomalies de type fragments acentriques. Un tel effet n'a toutefois pas été retrouvé dans les études de STILLER et coll. [39] et STÜCKER et coll. [40].

La manifestation d'un effet cytogénétique semble donc controversée. Mais il faut noter que les études de WAKSVIK, NORPPA et NIKULA, ayant toutes trois montré un lien significatif positif, ont été menées sur des populations d'infirmières « fortement » exposées (la « forte » exposition ayant été arbitrairement définie par la préparation approximative de plus de 10 perfusions par semaine). L'étude de BARALE, qui semble concerner des infirmières également « fortement » exposées n'a toutefois pas retrouvé ce lien. Les autres études négatives concernent des populations plus modérément exposées (préparant approximativement moins de 10 perfusions par semaine). Parmi ces études négatives, certains auteurs décrivent de plus un certain nombre de précautions de manipulation, en particulier gants et/ou masque [39], ou pièces de travail spécialement attribuées à la manipulation de ces produits [20].

Au total, 8 études de cytogénotoxicité, chez le personnel infirmier manipulant des chimiothérapies anticancéreuses, ont été effectuées. Les résultats, positifs dans 3 d'entre elles et négatifs pour les autres, apparemment dépendants des conditions de travail, permettent de souligner l'importance d'une estimation quantitative de l'exposition et des mesures de protection et de prévention mises en œuvre.

5. ETUDE DES EFFETS SUR LA REPRODUCTION CHEZ LE PERSONNEL EXPOSÉ AUX CYTOSTATIQUES

Deux enquêtes finlandaises récentes, toutes deux de type rétrospectif, se sont intéressées à l'évaluation de la fréquence des avortements spontanés chez des infirmières manipulant des cytostatiques (tableau XI).

SELEVAN et coll. [35] ont développé une enquête de type cas-témoins dans une cohorte. La cohorte étudiée comprenait des infirmières de moins de 40 ans ayant travaillé dans des services utilisateurs de cytostatiques appartenant à des hôpitaux eux-mêmes fortement utilisateurs de cytostatiques. A l'intérieur de cette cohorte, la définition des cas (avortements spontanés) et des témoins (naissances) a été faite à partir du registre finlandais des hospitalisations. L'évaluation de l'exposition et des facteurs de confusions potentiels a été faite par auto-questionnaire. Les résultats montrent que les infirmières ayant eu un avortement spontané avaient significativement plus fréquemment manipulé des cytostatiques pendant le 1^{er} trimestre de leur grossesse (OR = 2,3).

L'enquête d'HEMMINKI et coll. [13] a porté sur une cohorte d'infirmières d'un hôpital général ayant travaillé dans des services hospitaliers utilisant rarement des cytostatiques (blocs opératoires, soins intensifs, médecine interne). Les cas d'« avortement spontané » et les témoins ont été définis comme dans l'enquête de SELEVAN. Le registre finlandais des malformations congénitales a été utilisé pour définir un second groupe de cas d'enfants malformés, après extension de la cohorte à des infirmières ayant travaillé dans des services d'oncologie médicale. Du point de vue des avortements spontanés, HEMMINKI n'a pas retrouvé le lien mis en évidence par SELEVAN. L'auteur évoque le manque de puissance dû au trop faible nombre d'infirmières manipulant des cytostatiques dans la cohorte initiale. A l'inverse, après extension de la cohorte, HEMMINKI a montré une fréquence de manipulations significativement plus élevée chez les femmes ayant eu un enfant malformé (OR = 4,7).

Encore plus récemment, une étude française de type exposés / non exposés a été réalisée dans 4 centres

hospitaliers (l'Institut Gustave Roussy, le Centre hospitalier de Grenoble, trois hôpitaux de l'Assistance publique de Marseille, le Centre hospitalier de Rouen) par STÜCKER et coll. [41, 42]. Elle concernait 466 femmes et a étudié l'issue de 534 grossesses. L'exposition aux cytostatiques a été évaluée sur la base du nombre de produits distribués par la pharmacie des hôpitaux concernés à chacun des services potentiellement exposés, complété par un questionnaire rempli au cours d'un entretien avec des médecins enquêteurs.

Les résultats montrent un accroissement significatif de la fréquence des avortements chez les infirmières exposées (26 %) par rapport aux non exposées (15 %) (OR = 2,0 ; $p < 0,01$). Ce résultat semble confirmer celui de l'étude de SELEVAN et coll. [35].

Au total, trois études mettent en évidence une élévation significative du nombre d'avortements spontanés ou de malformations congénitales chez le personnel soignant exposé aux cytostatiques. Il s'agit dans tous les cas d'expositions relativement importantes où l'on souligne l'insuffisance de mesures minimales de prévention.

6. CONCLUSION

La toxicité intrinsèque des cytostatiques est bien connue et souvent importante. Les données expérimentales et les effets observés chez les malades traités par ces médicaments montrent qu'il existe des variations selon le type de substance et les doses administrées.

En milieu professionnel, chez le personnel soignant amené à manipuler ces produits, en particulier au cours des préparations des solutés injectables, il a été décrit des manifestations diverses, locales et générales. Ces dernières, bien que parfois controversées, méritent d'être signalées et interprétées en fonction des circonstances dans lesquelles elles ont été observées.

Par ailleurs, les études actuellement disponibles montrent que l'absorption d'une partie des produits, par l'intermédiaire d'une production d'aérosols et/ou par passage percutané, est possible au cours de la préparation des médicaments cytostatiques en milieux de soins. La mise en évidence de l'imprégnation de l'organisme du personnel exposé semble être liée le plus souvent à de mauvaises conditions de manipulation et/ou à de fortes expositions (nombreuses préparations).

Quant aux résultats des études cherchant à mettre en évidence une cytogénotoxicité, ils montrent également une relation entre les conditions d'exposition et de manipulation, les quantités préparées et les effets observés.

Enfin, la mise en évidence récente d'effets sur la reproduction (élévation significative du taux d'avortements spontanés chez les infirmières exposées) semble accentuer les inquiétudes préexistantes quant aux risques encourus à terme par le personnel de santé, lors de la manipulation des chimiothérapies anticancéreuses.

Sans pour autant surestimer les risques liés à l'exposition professionnelle aux cytostatiques, il apparaît indispensable, au vu des connaissances actuellement disponibles, d'inciter à la mise en œuvre de précautions adaptées au cours de la préparation et de la manipulation des cytostatiques dans les milieux professionnels concernés et d'exercer une surveillance des populations exposées du point de vue des risques cancérogènes et reproductifs, en évaluant, en particulier, l'impact et l'efficacité des mesures de prévention. La mise en œuvre de cette prévention est d'autant plus nécessaire que l'utilisation de ces médicaments est de toute évidence indispensable dans beaucoup de protocoles actuels de traitement des cancers, que le nombre de préparations risque d'augmenter progressivement et que des molécules nouvelles sont susceptibles,

à l'avenir, d'enrichir la gamme des médicaments anticancéreux.

Les mesures préventives ont fait l'objet de différentes recommandations, en ce qui concerne les locaux, les équipements collectifs et individuels, les bonnes pratiques de manipulation, à moduler en fonction du niveau estimé d'exposition et, évidemment, des impératifs liés aux thérapeutiques médicales. Elles impliquent, bien sûr, une information du personnel et des efforts importants de formation. Une circulaire du Ministère des affaires sociales et de l'emploi n° 678 du 3 mars 1987 (relative à la manipulation des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier) et la circulaire DGS/OB n° 381 du 2 mars 1990

(relative à la formation continue des infirmiers participant aux chimiothérapies anticancéreuses) ⁽¹⁾ prévoient, dans ce sens, un certain nombre de mesures. Les aspects techniques et réglementaires de la prévention des risques liés à la manipulation des médicaments cytostatiques en milieu de soins seront donc développés dans une seconde partie, de même que les éléments de surveillance médicale.

(1) Cette circulaire est publiée intégralement dans la rubrique « Informations juridiques – Textes officiels » de ce même numéro.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ANDERSON R.W., PUCKETT W.H., DANA W.J., NGUYEN T.V., THEISS J.C., MATNEY T.S. – Risk of handling injectable antineoplastic agents. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 1982, 39, pp. 1881-1887.
- [2] ASTIER L. – Chimiothérapie anticancéreuse : effets secondaires et toxicité, 2^e éd. Paris, Laboratoire Roger Bellon, 1989, 97 p.
- [3] BARALE R., SOZZI G., TONIOLO P., BORCHI O., REALI D., LOPRIENO N., DELLA PORTA G. – Sister chromatid exchanges in lymphocytes and mutagenicity in urines of nurses handling cytostatic drugs. *Mutation Research*, 1985, 157, pp. 235-240.
- [4] BENHAMOU S., CALLAIS F., SANCHO-GARNIER H., MIN S., COURTOIS Y.A., FESTY B. – Mutagenicity in urine from nurses handling cytostatic agents. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*, 1986, 22, 12, pp. 1489-1493.
- [5] BOS R.P., LEENARS A.O., THEUWS J.L.G., HENDERSON P.T. – Mutagenicity of urine from nurses handling cytostatic drugs, influence of smoking. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 1982, 50, pp. 359-369.
- [6] BUNN W.B., OLESON F.B., LECLERCQ G.R., SCHURIG J. – The mechanisms of action, toxicology, and epidemiology of antitumor drugs. In : DEUBNER D.C. (éd.) – Antineoplastic agents. *Seminars in Occupational Medicine*, 1987, 2, 2, pp. 91-100.
- [7] CRUDI C.B. – A compounding dilemma : I've kept the drug sterile but have I contaminated myself ? *National IV Therapeutic Association*, 1980, 3, pp. 77-78.
- [8] DUMONT D. – Risques encourus par les personnels soignants manipulant des cytostatiques. *Archives des Maladies Professionnelles*, 1989, 50, 1, pp. 109-125.
- [9] ESTRYN-BEHAR M., PRUGNAUD J.L., SAINTE-LAUDY J. – Hypersensibilité immédiate et antimitotiques. Nécessité de la protection du personnel soignant. *Journal de Pharmacie Clinique*, 1983, 2, pp. 131-143.
- [10] EVELO C.T.A., BOS R.P., PETERS J.G.P., HENDERSON P.T. – Urinary cyclophosphamide assay as a method for biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 1986, 58, pp. 151-155.
- [11] FALCK K., GRÖHN P., SORSA M., VAINIO H., HEINONEN E., HOLSTI L.R. – Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet*, 1979, i, pp. 1250-1251.
- [12] GIBSON J.F., GOMPERTZ D., HEDWORTH-WHITTY R.B. – Mutagenicity of urine from nurses handling cytotoxic drugs. *Lancet*, 1984, i, pp. 100-101.
- [13] HEMMINKI K., KYRÖNEN P., LINDBOHN M.L. – Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospital, based on registered information of outcome. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 1985, 39, 2, pp. 141-147.
- [14] HIRST M., MILLS D.G., TSE S., LEVIN L., WHITE D.F. – Occupational exposure to cyclophosphamide. *Lancet*, 1984, i, pp. 186-188.
- [15] IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, vol. 26 – Some antineoplastic and immunosuppressive agents. Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, 1981, 411 p.
- [16] IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, suppl. 7 – Overall evaluations of carcinogenicity : an updating of IARC Monographs, vol. 1 to 42. Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, 1987, 440 p.
- [17] IARC Scientific publications n° 78 – Carcinogenicity of alkylating cytostatic drugs. Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, 1986, 338 p.
- [18] JAGUN O., RYAN M., WALDRON H.A. – Urinary thioether excretion in nurses handling cytotoxic drugs. *Lancet*, 1982, i, pp. 443-444.
- [19] JORDAN D.K., PATIL S.R., JOCHIMSEN P.R., LACHENBRUCH P.A., CORDER M.P. – Sister chromatid exchange analysis in nurses handling antineoplastic drugs. *Cancer Investigation*, 1986, 4, 2, pp. 101-107.
- [20] KOLMODIN-HEDMAN B., HARTVIG P., SORSA M., FALCK K. – Occupational handling of cytostatic drugs. *Archives of Toxicology*, 1983, 54, pp. 25-33.
- [21] LADIK C.F., STOEHR G., MAURER M. – Precautionary measures in the preparation of antineoplastics. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 1980, 37, pp. 1184-1186.
- [22] LIEN E.J., OU X.C. – Carcinogenicity of some anticancer drugs. A survey. *Journal of Clinical and Hospital Pharmacy*, 1985, 10, pp. 223-242.
- [23] NIKULA E., KIVINIITTY K., LEISTI J., TSKINEN P.J. – Chromosomes aberrations in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 1984, 10, pp. 71-74.
- [24] NORPPA H., SORSA M., VAINIO H., GRÖHN P., HEINONEN E., HOLSTI L., NORDMAN E. – Increased sister chromatid exchange frequencies in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 1980, 6, pp. 299-301.
- [25] ORBAEK P. – Allergy to the complex salts of platinum. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 1982, 8, pp. 141-145.
- [26] POYEN D., BOTTA A., DE MEO M., GOUVERNET J., DALIVOUSI G., MATHIAS A., DUMENTIL G. – Etude de la mutagenicité urinaire d'agents hospitaliers féminins : influence primordiale du tabagisme. *Archives des Maladies Professionnelles*, 1988, 49, 1, pp. 11-16.
- [27] POYEN D., DE MEO M.P., BOTTA A., GOUVERNET J., MATHIAS A., DUMESNIL G. – Manipulation de médicaments cytostatiques et mutagenicité urinaire. *Sécurité et Médecine du Travail*, 1989, 87, pp. 32-35.
- [28] Produits chimiques cancérogènes pour l'homme. *Cahiers de Notes Documentaires*, 1988, 132, ND 1692, pp. 487-493.
- [29] PRUGNAUD J.L., RENAUX J. et coll. – Guide des bonnes pratiques de manipulation des médicaments anticancéreux. Rungis, Laboratoires Léderlé, 1986, 68 p.

- [30] RATCLIFFE J.M. – Occupational exposure to cancer chemotherapeutic agents in pharmacists and nurses. Washington, NIOSH, General Printing Office, 1983.
- [31] REYNOLDS R.D., IGNOFFO R., TORTI L.J. et coll. – Advance reactions to AMSA in medical personnel. *Cancer Treatment Reports*, 1982, 66, p. 1885.
- [32] ROGERS B. – Investigations of work-related exposures to antineoplastic agents : an overview of the literature. In : DEUBNER D.C. (éd.) – Antineoplastic agents. *Seminars in Occupational Medicine*, 1987, 2, 2, pp. 83-89.
- [33] ROGERS B. – Health hazards to personnel handling antineoplastic agents. *Occupational Medicine : State of the Art Reviews*, 1987, 2, 3, pp. 513-524.
- [34] ROSENBERG N., ROUSSELIN X., GERVAIS P. – Allergie respiratoire professionnelle aux sels de platine. *Documents pour le Médecin du Travail*, 1989, 37, TR 12, pp. 9-12.
- [35] SELEVAN S.G., LINDBOHN M.L., HORNUNG R.W., HEMMINKI K. – A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses. *New England Journal of Medicine*, 1985, 313, 19, pp. 1173-1178.
- [36] SIEBER S.M., ADAMSON R.H. – Toxicity of antineoplastic agents in man : chromosomal aberrations, antifertility effects, congenital malformations and carcinogenic potential. *Advances in Cancer Research*, 1975, 23, pp. 57-155.
- [37] SOTANIEMI E.A., SULINEN S., ARRANTO A.J. et coll. – Liver damage in nurses handling cytostatic agents. *Acta Medica Scandinavica*, 1983, 214, pp. 181-189.
- [38] STAIANO N., GALLELI J.F., ADAMSON R.H., THORGEIRSSON S.S. – Lack of mutagenic activity in urine from hospital pharmacists admixing antitumor drugs. *Lancet*, 1981, i, pp. 615-616.
- [39] STILLER A., OBE G., BOLL I., PRIBILLA W. – No elevation of the frequencies of chromosomal alterations as a consequence of handling cytostatic drugs. Analyses with peripheral blood and urine of hospital personnel. *Mutation Research*, 1983, 121, pp. 253-259.
- [40] STÜCKER I., HIRSCH A., BASTIE-SIGEAC I., HEMON D. – Urine mutagenicity, chromosomal abnormalities and sister chromatid exchanges in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 1986, 57, pp. 195-205.
- [41] STÜCKER I., CAILLARD J.F., COLLIN R., GOUT M., POYEN D., HEMON D. – Risque d'avortement spontané et préparation des chimiothérapies anticancéreuses chez les infirmières. *Archives des Maladies Professionnelles*, 1988, 49, 4, pp. 254-258.
- [42] STÜCKER I., CAILLARD J.F., COLLIN R., GOUT M., POYEN D., HEMON D. – Risk of spontaneous abortion in nurses handling antineoplastic drugs. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 1990, 16, pp. 102-107.
- [43] TOOGOOD I. – Use of cytotoxic drugs in therapy. In : CALDER I., BAKER C. (éds) – Safe handling and disposal of cytotoxic drugs. Adélaïde, Public Health Service, South Australian Health Commission, 1987, pp. 3-9.
- [44] VAUGHN M.C., CHRISTENSEN W.D. – Occupational exposure to cancer chemotherapeutic drugs : a literature review. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 1985, 46, 6, pp. B8-B18.
- [45] VENITT S., CROFTON-SLEIGH C., HUNT J., SPEECHLEY V., BRIGGS K. – Monitoring of exposure of nursing and pharmacy personnel to cytotoxic drugs : urinary mutation assays and urinary platinum as markers of absorption. *Lancet*, 1984, i, pp. 74-77.
- [46] WAKSVIK H., KLEPP O., BROGGER O. – Chromosome analyses of nurses handling cytostatic agents. *Cancer Treatment Reports*, 1981, 65, pp. 607-610.