

Les médicaments cytostatiques en milieu de soins

2. Recommandations pour la prévention des risques professionnels

X. ROUSSELIN (*)

Les risques professionnels liés à la manipulation des médicaments cytostatiques en milieu de soins, en particulier lors de la préparation, par les infirmières ou les pharmaciens, des formes à administrer aux malades atteints de cancer, ont fait l'objet de plusieurs observations et études. Des discussions et controverses ont eu lieu quant à la validité et à l'interprétation des données de la littérature actuellement disponibles. Il n'est pas utile de revenir en détail sur ces différentes données déjà exposées dans une récente revue de la littérature [50].

1. NOTIONS GENERALES

Avant d'aborder les divers éléments, parfois complexes, qui constituent les recommandations en matière de prévention des risques liés à la manipulation des chimiothérapies anticancéreuses, et afin de mieux comprendre la nécessité de la mise en place de cette prévention, il convient de rappeler quelques notions générales.

- Les médicaments anticancéreux ont une toxicité intrinsèque généralement importante, bien que celle-ci varie selon les doses et la nature chimique des produits. Les résultats des essais de toxicité expérimentale et les effets secondaires observés chez les malades recevant ces thérapeutiques en témoignent.
- Chez le personnel soignant manipulant des cytostatiques, des effets immédiats locaux et généraux d'origine toxique ou allergique ont été décrits, lorsque les précau-

tions à mettre en œuvre étaient insuffisantes ou absentes. Ces atteintes sont parfois encore observées lors d'incidents techniques matériels ou d'erreurs de manipulation.

- Certains des troubles décrits confirment la possibilité d'une absorption des produits au cours des opérations de préparation et d'administration des chimiothérapies anticancéreuses ; la formation d'aérosols solides (reconstitutions à partir de poudres) ou liquides (prélèvements de solutés) en est en partie responsable, le passage percutané des produits représentant une autre source non négligeable de contamination.
- Les risques liés à des accidents (projections cutanées et surtout oculaires, bris de flacons, contaminations accidentelles de surface) ne doivent pas être négligés. Ils méritent d'être pris en considération, du fait de leur gravité, dans l'élaboration des recommandations de bonnes pratiques de manipulation.
- Enfin, les études révélant une élévation de mutagénicité des urines ou des anomalies chromosomiques, souvent liées à de mauvaises conditions de manipulation et/ou à de fortes expositions, ainsi que la mise en évidence récente d'une élévation significative du taux d'avortements spontanés chez les infirmières exposées, attirent encore plus l'attention sur les risques encourus par les personnels soignants manipulant les cytostatiques.

Ces notions sont utiles à connaître. Sans être alarmistes, elles ne doivent pas non plus être sous-estimées. Il est surtout nécessaire de faire comprendre qu'il est possible de se protéger efficacement.

Il faut donc 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.

(*) Service Etudes et assistance médicales, Institut National de Recherche et de Sécurité, Paris

De même, il est souhaitable de pouvoir exercer une surveillance des populations exposées du point de vue des risques immédiats dus à une contamination accidentelle, des risques cancérogènes et des effets sur la reproduction, en évaluant en particulier l'impact et l'efficacité des mesures de prévention.

Les dispositions à adopter et les précautions de manipulation apparaissent d'autant plus nécessaires que :

- l'utilisation de ces médicaments est indispensable dans beaucoup de protocoles actuels de traitement des cancers,
- le nombre de préparations augmente progressivement,
- des molécules nouvelles sont susceptibles, à l'avenir, d'enrichir la gamme des médicaments anticancéreux.

Les mesures préventives visent donc à réduire au maximum le risque d'absorption et de projection des produits manipulés. Elles prennent en compte :

- les caractéristiques du personnel exposé (niveau d'exposition, formation...),
- les locaux,
- les équipements collectifs et individuels,
- les bonnes pratiques de manipulation.

Ces dispositions peuvent être modulées en fonction du niveau estimé d'exposition et, évidemment, des impératifs liés aux thérapeutiques médicales. Ceci implique une information du personnel et des efforts importants de formation.

Une circulaire du ministère des Affaires sociales et de l'Emploi, relative à la manipulation des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier [8], et une circulaire DGS, relative à la formation continue des infirmiers participant aux chimiothérapies anticancéreuses [9], prévoient, dans ce sens, un certain nombre de mesures.

Par ailleurs, diverses recommandations sont consultables dans plusieurs publications éditées ces quinze dernières années. On peut ainsi se référer à des dossiers tels que ceux du Health and safety executive (Grande-Bretagne) [24], de la National study commission on cytotoxic exposure (Etats-Unis) [39 à 42], du National institute of occupational safety and health (NIOSH) (Etats-Unis) [43], du Centre national d'information sur le médicament hospitalier (CNIMH) (France) [11] et de la Society of hospital pharmacists of Australia (SHPA) [51]. Dans d'autres pays développés, en Norvège (Direction de l'inspection du travail norvégienne, 1980), en Suède (National social welfare board department of drugs, 1978), en Angleterre, en Espagne, en Italie, au Canada (Canadian society of hospital pharmacists, 1981), des règles de manipulation pour les pharmaciens et le personnel soignant ont également été établies ou même, dans certains cas, rendues obligatoires, afin de minimiser les risques. Beaucoup d'autres publications se sont intéressées au sujet [10, 13, 14, 23, 25, 29, 36, 53 à 55, 57, 60...]

Les différents aspects techniques de la prévention des risques liés à la manipulation des médicaments cytostatiques en milieu de soins, ainsi que les éléments de la surveillance médicale du personnel pouvant être actuellement pratiquée, seront donc examinés. Mais, auparavant, il semble utile de situer les méthodes permettant d'évaluer l'importance du risque, à travers une classification des niveaux d'exposition.

2. NIVEAUX D'EXPOSITION

Les risques et, par conséquent, les mesures de prévention ne peuvent être logiquement placés sur une même échelle, selon qu'il s'agit de centres hautement spécialisés en cancérologie, de services hospitaliers ne réalisant qu'un nombre restreint de chimiothérapies ou de l'administration

occasionnelle de cytostatiques, par exemple, en traitement ambulatoire à domicile.

L'appréciation des niveaux d'exposition du personnel soignant, c'est-à-dire de l'importance du « contact » avec les substances anticancéreuses, est ainsi une démarche essentielle. Elle permet de définir les bases nécessaires en matière de précautions à mettre en œuvre et de prévoir les dispositifs nécessaires à une prévention efficace du risque d'intoxication.

L'intensité du contact n'est pas facile à définir. Cependant, deux types de classement des niveaux d'exposition, exposés dans les recommandations du CNIMH (recommandations citées comme référence dans la circulaire relative à la manipulation des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier [8]), sont maintenant généralement admis [16, 53].

En pratique, il existe un recoupement de ces deux classifications, aboutissant chacune à trois niveaux d'exposition pour lesquels les précautions à prendre en matière de locaux, d'équipements, de matériels et de protections individuelles sont différentes.

2.1. Classification sur des critères subjectifs

Une première classification fait appel à des critères subjectifs. On distingue ainsi dans un ordre croissant :

1) *préparation et administration occasionnelles* : ce premier niveau correspond à la manipulation épisodique de chimiothérapies anticancéreuses comme, par exemple, dans des unités de soins non spécialisées ou par une infirmière assurant des soins à domicile ;

2) *préparation et administration en quantités modérées et peu fréquentes* : ce deuxième niveau d'exposition correspond à des ensembles ou à des unités de soins accueillant, de façon régulière mais discontinue, des malades justiciables de traitements anticancéreux ;

3) *préparation et administration de façon intensive et de routine* : ce dernier niveau rassemble les centres de lutte contre le cancer, mais aussi les ensembles hospitaliers comportant des services spécialisés d'oncologie et utilisant de manière importante les cytostatiques.

2.2. Calcul de l'indice de contact cytotoxique (ICC)

Le calcul de l'ICC permet d'apprécier l'intensité du contact. Bien que cet indice n'ait qu'une valeur indicative, non scientifiquement établie (et ne tenant pas compte de la toxicité propre des produits utilisés), il permet cependant une approche plus objective des niveaux d'exposition.

Cette classification se base :

- sur la fréquence des préparations ou reconstitutions et des administrations pendant une période définie et pour une même personne,
- sur la durée de présence de cette personne pendant la même période (encadré).

L'indice ICC définit trois niveaux croissants d'exposition, qui imposent des mesures particulières :

Niveau 1 : ICC < 1

Correspond à la préparation et l'administration occasionnelles : dans ce cas, un ensemble de recommandations minimales doit, faute de mieux, être mis en place.

Niveau 2 : $1 \leq \text{ICC} \leq 3$

Correspond à la préparation et l'administration en quantités modérées : ici, la reconstitution des chimiothérapies, au niveau des ensembles ou de certaines sous-

Appréciation des niveaux d'exposition par le calcul de l'ICC

$$ICC = \frac{n_R + n_A}{n_H}$$

ICC = indice de contact cytotoxique

n_R = nombre de préparations ou reconstitutions réalisées par une personne pendant un temps déterminé t

n_A = nombre d'administrations réalisées par la même personne pendant un temps déterminé t

n_H = nombre d'heures de présence de cette personne pendant la même période t

Exemple : pour 10 préparations et injections par une même infirmière, par semaine de 39 heures de travail, l'ICC sera le suivant :

$$ICC = \frac{10 + 10}{39} = 0,5$$

unités d'ensembles importants, doit être envisagée dans des locaux isolés, spécialement prévus à cet effet et dotés de hottes à flux laminaire (HFL) vertical de type II B (décrites plus loin). Ces dispositions matérielles s'ajoutent évidemment aux recommandations minimales prévues pour le niveau 1.

Niveau 3 : ICC > 3

Correspond à la préparation et l'administration de façon intensive et de routine : dans cette situation, en particulier lorsqu'il existe dans un même établissement plusieurs services utilisant des quantités importantes de cytostatiques, la mise en place d'une unité centralisée de reconstitution, rattachée au service Pharmacie et équipée d'un matériel adapté (HFL vertical de type II B, matériel d'isotechnie...), se justifie.

Cette classification des niveaux d'exposition, imposant pour chacun d'entre eux des mesures particulières, est utile mais est à moduler selon les circonstances. En effet :

- les situations au sein d'un établissement hospitalier ou d'une unité de soins peuvent évoluer et le nombre de préparations de chimiothérapies anticancéreuses peut, dans certains services, augmenter progressivement,
- les produits utilisés dans les protocoles de traitement peuvent varier dans le temps, et il est nécessaire de prendre en considération, dans l'appréciation du risque, leur toxicité intrinsèque,
- la mise en place de dispositifs de prévention, plus importants que ceux prévus au terme de l'appréciation du niveau d'exposition du personnel soignant, ne doit pas être découragée dès qu'il existe des possibilités techniques, financières... ou lors de la prévision d'une augmentation de la part de la cancérologie dans l'activité d'un service.

3. RECOMMANDATIONS MINIMALES POUR LA PRÉPARATION DES CHIMIOTHÉRAPIES ANTICANCÉREUSES

Ces recommandations visent les pratiques de préparations lorsque les niveaux d'exposition sont faibles (ICC < 1) : en cas de préparations occasionnelles ou modérées. En réalité, elles s'appliquent dans presque toutes les situations, même quand existent des structures matérielles complémentaires pour la protection du personnel.

Certaines nuances peuvent cependant se rencontrer, selon les situations :

- pratique de soins à domicile (traitements ambulatoires, hospitalisation à domicile),
- service hospitalier non spécialisé,
- unité de soins pratiquant régulièrement mais modérément et non exclusivement des traitements anticancéreux.

3.1. Locaux de préparation

La priorité est la délimitation d'une zone de travail, dans un endroit protégé, évitant toute turbulence de l'air. L'idéal est de pouvoir disposer d'un local uniquement réservé à la préparation des traitements anticancéreux.

A défaut, il est recommandé d'utiliser un lieu de travail situé dans une pièce isolée et calme, dont les fenêtres sont fermées et étanches, à l'abri de tout courant d'air et en minimisant les mouvements d'air (provoqués par exemple par le passage ou la présence de plusieurs personnes non affectées à la préparation des chimiothérapies). L'accès à ce local est temporairement interdit à toute autre personne que le ou les manipulateurs ou, du moins, réglementé (interdiction d'accès clairement indiquée).

Le local doit être propre : les murs, sols, éléments de rangement et surfaces de préparation doivent être conçus avec des matériaux adaptés et de telle manière qu'un nettoyage hygiénique et une désinfection soient possibles, sans risque de laisser persister une contamination avant ou après les manipulations.

Ce local doit contenir, convenablement disposés et préparés, tout le matériel et les produits nécessaires à la manipulation, à la sécurité du personnel et à toute intervention en cas de faute technique.

Pendant le temps des opérations de reconstitution et annexes s'y rapportant, il est formellement interdit de manger, mâcher du chewing-gum, boire, fumer, téléphoner et de se maquiller. Quelle que soit la nature des locaux, il est nécessaire d'établir un protocole d'entretien et d'utilisation pour ceux-ci et pour le matériel qui s'y trouve.

L'installation d'une HFL vertical de type II B spécialement conçue à cet effet, munie de filtres à très haute efficacité (filtres HEPA : high efficiency particulate air filter unit) et d'un système de filtration de l'air extrait (jamais de HFL horizontal) pourra compléter utilement ces dispositions minimales de prévention, chaque fois que les possibilités s'offriront. Dans ce cas, le personnel devra être informé et formé à l'utilisation et à l'entretien de ce matériel (cf. § 4.2).

Plus délicate est la situation des infirmiers effectuant des soins à domicile. L'idéal serait de pouvoir effectuer les reconstitutions ou préparations dans un local adapté se situant au cabinet d'infirmiers ou au centre coordinateur de l'hospitalisation à domicile. Cette pratique s'avère, en réalité, difficile dans beaucoup de cas : manque de place, distances trop importantes entre le lieu du cabinet et le domicile du malade, problèmes d'organisation du temps de travail et des déplacements... A défaut, un certain nombre des règles minimales sont adaptables au domicile des patients :

- choisir une pièce calme sans turbulence d'air,
- préférer une surface de préparation lavable et qui a subi auparavant un nettoyage hygiénique suffisant,
- vérifier que l'on puisse disposer, avant la manipulation, le matériel et les produits nécessaires,
- proscrire la présence de toute perturbation susceptible d'augmenter le risque de contamination.

3.2. Matériel de travail

Il faut pouvoir disposer, avant toute préparation ou reconstitution, d'un minimum de matériel pour assurer :

- la protection individuelle,
- la préparation elle-même,
- l'élimination des déchets et du matériel à usage unique.

3.2.1. En matière de **protection individuelle**, il est recommandé d'avoir à sa disposition :

- des blouses à manches longues et à poignets serrés, réservées à la préparation des cytostatiques,
- des coiffes ou cagoules à usage unique,
- des lunettes de protection enveloppantes,
- des masques de protection respiratoire jetables, à usage unique, de type chirurgical,
- des gants chirurgicaux en latex épais et des gants à usage unique en PVC (« vinyle ») épais, à manchettes (recouvrant le poignet).

Pour les blouses, certains préconisent idéalement l'utilisation de blouses imperméables à usage unique. Il persiste cependant un problème de coût et certains établissements hospitaliers préfèrent ainsi conserver les tenues réutilisables exclusivement réservées aux manipulations des chimiothérapies anticancéreuses. Quoiqu'il en soit, il ne faut pas utiliser de blouse en tissu lors de ces opérations.

Les simples calots semblent insuffisants pour la protection de la tête : il est préférable d'avoir recours aux coiffes ou aux cagoules.

Par ailleurs, certains auteurs discutent de l'efficacité des masques chirurgicaux vis-à-vis de l'inhalation des aérosols susceptibles d'être produits lors de la préparation. En l'occurrence, YODAIKEN et coll. [57] préconisent l'usage de masques respiratoires à cartouche filtrante, mais il existe certaines réticences du personnel soignant vis-à-vis du port de telles protections. Les masques, habituellement fournis aux visiteurs dans certains services hospitaliers, sont à proscrire pour la préparation des cytostatiques.

Enfin, le choix des gants de protection reste un sujet de discussions et de controverses. Depuis plusieurs années, il était proposé classiquement d'utiliser des gants en PVC. Toutefois, qu'il s'agisse du latex ou du PVC, les différents types de gants sont susceptibles d'être perméables à certaines substances anticancéreuses [34, 52]. La tendance actuelle semble privilégier l'utilisation de gants chirurgicaux en latex non poudrés pour les opérations de reconstitution des médicaments. Plus souples, ils sont plus facilement acceptés, en raison notamment du respect de la sensibilité tactile, même avec les latex épais. Le port d'une double paire de gants apporte évidemment une protection plus efficace, en particulier lorsque la paire supérieure est fréquemment changée. Il faut enfin noter que l'hyperhidration sous les gants favorise l'absorption percutanée des produits.

3.2.2. Le **matériel de préparation** proprement dit dépend des habitudes et des protocoles établis dans chaque secteur de soins. Dans le choix du matériel et des modalités pratiques de manipulation, il est essentiel de garder en mémoire que la préparation et l'administration des médicaments cytostatiques doit obéir à des critères de qualité et de sécurité, tant pour le malade et le médicament que pour le manipulateur et pour l'environnement.

Divers matériels seront donc prévus de manière à ce qu'ils soient disponibles avant toute préparation : champs de soins comportant une face absorbante et une face imperméable, compresses stériles, cellulose, seringues à embout verrouillable (*luer lock*) de contenances diverses

(5, 10, 20 ml), aiguilles à usage unique de calibres variés, savon antiseptique, alcool à 70°, solution ophtalmologique de rinçage, sparadrap industriel...

Les seringues doivent être de différentes tailles. En effet, l'utilisation de seringues trop petites entraînerait des projections de produits et il est nécessaire de prévoir des contenances de 20 à 25 % supérieures à la quantité de liquide prélevé.

3.2.3. L'**élimination des déchets et du matériel à usage unique** nécessite des dispositifs particulièrement étudiés et adaptés :

- d'une part, des conteneurs rigides destinés à recevoir les objets piquants ou tranchants (aiguilles et seringues, bris de verre...);
- d'autre part, des conteneurs destinés à recueillir le matériel et les flacons utilisés. Ceux-ci doivent être solides, stables, étanches, à large ouverture, incinérables.

En l'absence de matériel spécifiquement adapté, le CNIMH [11] recommande l'utilisation de sacs de stérilisation du type Poupinel®, de deux tailles différentes. En pratique, il apparaît nécessaire de proscrire les simples poubelles en papier ou en plastique léger qui représentent un risque de rupture et de dissémination non négligeable.

Des étiquettes de couleur fluorescente portant une mention destinée à attirer l'attention du personnel chargé de l'élimination des déchets peuvent être prévues.

3.3. Personnel en contact avec les médicaments anticancéreux

Formation et information

La préparation et la manipulation des cytostatiques ne peuvent être effectuées qu'après avoir dispensé une formation et une information complète au personnel [10, 11, 19, 27] comportant deux volets.

1) Les données scientifiques et techniques concernant les substances anticancéreuses doivent être connues des manipulateurs. Elles incluent au minimum des instructions sur :

- la présentation du produit (liquide, lyophilisat),
- les conditions de manipulation préférentielles,
- les solvants de reconstitution,
- la stabilité des produits,
- l'attitude en cas de projection cutanée ou oculaire.

Certains de ces renseignements peuvent être fournis par le service pharmaceutique ou obtenus en consultant divers ouvrages ou publications (voir les « fiches produits » publiées par les *Dossiers du CNIMH*).

2) Il est nécessaire de faire comprendre la nécessité de respecter le protocole établi dans son intégralité et de dispenser une formation pratique au personnel. Il est souhaitable évidemment de renouveler régulièrement les informations.

Aptitude et surveillance médicale

Le personnel exposé aux médicaments cytostatiques doit faire l'objet d'une surveillance médicale régulière dont les modalités sont détaillées plus loin (cf. § 7).

Organisation temporelle du travail

Plusieurs auteurs préconisent, dans le cas où est réalisé un nombre important de chimiothérapies, de ne pas

affecter une personne à ce type d'activité de manière continue, sans interposer des périodes de travail différent et n'obligeant pas à des contraintes vestimentaires ou environnementales spécifiques. La tenue d'un état journalier et nominatif des activités de préparation des chimiothérapies est, dans ce sens, souhaitable.

3.4. Pratiques de manipulation ou méthodes de travail

Les protocoles et consignes de manipulation doivent être soigneusement élaborés au niveau des hôpitaux ou des services concernés. A l'exemple de certains centres hospitaliers [2], la création de groupes de travail multidisciplinaires, réunissant des représentants du personnel soignant, pharmaciens hospitaliers, infirmières hygiénistes et encadrement infirmier, médecins du travail, médecins cliniciens..., peut permettre de mener une réflexion autour de ces pratiques de manipulation, tout en envisageant les modalités d'une campagne de formation et d'information du personnel.

Les méthodes de travail diffèrent selon que les préparations sont effectuées avec ou sans hotte à flux laminaire vertical ou en unités centralisées (cf. § 4 et 5).

Sans pour autant détailler les différentes pratiques gestuelles (pratiques très particulières de fabrication des médicaments qui relèvent de techniques pharmaceutiques propres), quelques **principes généraux de reconstitution des chimiothérapies** peuvent être évoqués.

- Le lavage des mains et l'utilisation des gants, blouses, masques et lunettes sont indispensables.

- La disposition du matériel et des produits obéit à certaines règles et consignes à respecter impérativement. Elle est effectuée sur un papier absorbant stérile, changé à la fin de chaque série de manipulations. L'utilisation de champs comportant une face absorbante et une face imperméable permet de réduire la dispersion de gouttelettes et projections et facilite le nettoyage.

- Il faut empêcher la production d'aérosols, les projections et la dissémination du médicament au cours de la préparation. Pour cela, plusieurs précautions peuvent être prises :

- lors de l'ouverture des ampoules, celles-ci doivent être orientées loin du visage et le col couvert par une compresse stérile ;

- les surpressions dans les seringues et les flacons doivent être évitées. A cette fin, on utilise des seringues à embout verrouillable de capacité supérieure aux quantités prélevées et des aiguilles de gros diamètre. Lors des prélèvements et reconstitutions des flacons, on limitera les pressions d'air dans les flacons par équilibration successive des volumes air/liquide dans la seringue. La mise en place systématique d'une prise d'air sur chaque flacon de cytotatique est le moyen le plus classique pour supprimer les surpressions. Mais d'autres systèmes peuvent être utilisés : aiguilles avec prise d'air incorporée, canules de transfert permettant une mise en solution des poudres lyophilisées sans utilisation de seringue, capuchons de transfert à double aiguille pour reconstituer les poudres lyophilisées à partir de poches de solvant et permettant le retour immédiat de la solution obtenue dans la poche... ;

- lors de l'utilisation des techniques classiques, les mises en solution des poudres dans les flacons sont effectuées par dilution lente, en introduisant le solvant le long de la paroi du flacon. L'agitation du flacon n'est effectuée qu'après humidification totale de la poudre ;

- une fois la reconstitution effectuée, l'expulsion de l'air des seringues et flacons sera faite à travers un filtre de gaze ou une compresse stérile en évitant la dissémination en aérosol dans l'atmosphère.

- Le déconditionnement des gélules exposant à l'inhalation est absolument interdit (toutefois, si ce déconditionnement est indispensable, le service de pharmacie en sera chargé, à condition de disposer de l'équipement nécessaire pour la protection des manipulateurs).

- L'élimination des produits contaminés (flacons, tubulures, aiguilles, champs, liquide de purge) doit se faire dans un réceptacle destiné à cet effet, après les avoir emballés dans le champ de préparation.

- Le transport des médicaments en solution est réalisé dans des seringues et flacons verrouillés et étiquetés ;

Pour obtenir davantage de renseignements sur ces modes opératoires, on se référera à divers documents, en particulier celui du CNIMH [11], ainsi qu'au guide sur les bonnes pratiques de manipulation élaboré par la Société française de pharmacologie clinique en 1986 [48].

Par ailleurs, le personnel doit disposer d'instructions précises sur l'**attitude à adopter en cas d'incident de manipulations**, projections cutanées ou vestimentaires, piqûres accidentelles avec l'aiguille ayant servi à la préparation ou à l'administration, bris d'un flacon ou écrasement au sol d'un comprimé.

- En l'occurrence, le bris d'un flacon ou d'une ampoule imposent des précautions minimales et des gestes particuliers pour la décontamination. Il faut, en effet, garder ou mettre la tenue vestimentaire de protection adéquate ainsi qu'une deuxième paire de gants, nettoyer à l'aide de papier absorbant (humidifié s'il s'agit de poudre) de l'extérieur vers l'intérieur de la tache, et éliminer les déchets dans les récipients appropriés, comme il est recommandé au § 6. Il convient d'exclure l'utilisation de balai, de brosse ou d'aspirateur. Les mêmes principes seront adoptés en cas d'éclaboussure du plan de travail. Les surfaces seront ensuite nettoyées largement à l'eau savonneuse.

- Des méthodes de dégradation chimique des cytostatiques existent [6]. Pouvant être mises en œuvre dans les laboratoires, elles sont cependant difficilement applicables en milieu de soins. En effet, il n'existe pas de méthode de destruction chimique commune à tous les produits (l'utilisation d'eau de javel est ici déconseillée) et les techniques sont parfois complexes.

- Les principes de base en cas de projection cutanée, oculaire ou vestimentaire restent de mise : déshabillage, lavage soigneux et prolongé à l'eau, déclaration immédiate à la médecine du travail ; en cas de piqûre ou coupure accidentelles : rinçage à grande eau, consultation médicale, traitement éventuellement par des antidotes d'extravasation...

Tous les gestes doivent être ainsi étudiés afin d'établir des protocoles ou des procédures limitant les risques d'absorption ou de projection des produits. La participation active des pharmaciens, enseignants et moniteurs infirmiers et hygiénistes est très souhaitable.

L'élaboration de consignes écrites, le renouvellement régulier et précis de la formation, l'information, avec l'aide éventuelle de supports audio-visuels et d'affiches, et la vérification du respect des protocoles opératoires par des évaluations périodiques des manipulations sont également recommandés.

4. PREPARATION SOUS HOTTES A FLUX LAMINAIRE - CHOIX DU MATERIEL - UTILISATION

L'utilisation de hottes à flux laminaire pour les opérations de préparation ou reconstitution des médicaments anticancéreux s'impose dès que l'exposition atteint un niveau 2 ($1 \leq ICC \leq 3$).

Il convient, ici, d'insister sur plusieurs points :

- choix du type de hotte,

- emplacement,
- entretien et maintenance,
- pratiques de manipulation.

4.1. Choix du type de hotte

Il existe divers types de hottes et de postes de sécurité destinés à des manipulations bien définies [3, 44 à 47]. Mais tous n'offrent pas une protection satisfaisante du manipulateur.

En aucun cas, lors de la préparation des cytostatiques, il ne sera utilisé de hottes à flux laminaire horizontal. Celles-ci, en effet, n'assurent que la protection exclusive du produit. Le flux d'air soufflé est pulsé à travers un filtre à très haute efficacité face à l'opérateur. Avec ce type de hotte, la manipulation de produits à risques (toxiques, biologiques) s'avère extrêmement dangereuse pour le manipulateur et l'environnement.

Pour d'autres types de hottes, l'absence de reprise d'air au niveau du plan de travail engendre les mêmes risques, pour le manipulateur, qu'avec les hottes à flux laminaire horizontal. Elles sont donc aussi à exclure dans le cadre des préparations des chimiothérapies anticancéreuses, d'autant que la stérilité du produit, quand il s'agit notamment de solutés injectables, risque de ne pas être toujours respectée.

Il faut donc choisir une enceinte assurant à la fois :

- la sécurité du produit,
- la protection du manipulateur,
- la protection de l'environnement.

Nous distinguerons les sorbonnes de laboratoire, les hottes à flux laminaire « standard » et les postes de sécurité microbiologique.

4.1.1. Sorbonnes de laboratoire

Ce sont des enceintes à ventilation forcée, raccordées à un réseau ouvert sur l'extérieur, pouvant être complètement fermées par une ou plusieurs parois mobiles, inamovibles, indépendantes ou non. Ce matériel ne peut être utilisé que pour des usages courants de certains produits chimiques peu dangereux comme par exemple dans des laboratoires de chimie, des établissements d'enseignement, des services de contrôle dans l'industrie. Il correspond à la norme NF X 15-203 [44]. Ces sorbonnes ne sont pas conçues pour la manipulation de produits chimiques à forte toxicité et n'assurent aucune sécurité vis-à-vis de la manipulation des produits à risques biologiques. *Les sorbonnes de laboratoire ne doivent donc jamais être utilisées pour la préparation des chimiothérapies anticancéreuses.*

4.1.2. Postes dépoussiérés à écoulement laminaire

Souvent appelées hottes à flux laminaire (HFL) « standard », ces enceintes sont définies par la norme NF X 44-102 [46]. Il s'agit de postes, de classe d'empoussièrement maximale 4000 (cf. norme NF X 44-101 [45]), totalement balayés par un écoulement d'air à filets rectilignes et parallèles, avec peu de brassage des filets d'air. Suivant les cas, on peut distinguer les postes à écoulement laminaire horizontal ou vertical.

On rappellera que les HFL horizontal ne conviennent qu'à la manipulation de produits stériles ne présentant aucun risque pour l'opérateur et ne permettent que la protection exclusive du produit.

Les HFL vertical « standard » sont des enceintes où le flux d'air est soufflé verticalement sur le plan de travail

après être passé à travers un filtre à très haute efficacité (HEPA), capable d'arrêter des particules supérieures à 0,3 µm. L'air est ensuite totalement ou partiellement recyclé ou encore renouvelé en permanence. Ce type de hotte n'assure que la protection du produit ; la protection de l'opérateur n'est que partielle, en raison de l'évacuation continue d'une fraction d'air en partie haute ou basse de l'ouverture d'accès. Ceci est dû, dans la plupart des cas, à une reprise inexistante ou insuffisante de l'air par les bandeaux de reprise disposés devant le plan de travail. De plus, ces hottes ne disposent pas toujours de filtres pour le rejet de l'air dans le laboratoire. *Ce type de matériel ne doit donc pas être utilisé pour la préparation des chimiothérapies anticancéreuses, en raison du risque de contamination du manipulateur et de l'environnement.*

4.1.3. Postes de sécurité microbiologique

À côté des sorbonnes et hottes « standard », la norme NF X 44-201 [47] définit ce qu'on appelle les postes de sécurité microbiologique (ou PSM) : enceintes destinées à assurer la protection du manipulateur, de l'environnement et, pour certaines, du produit manipulé.

On différencie trois types de postes :

- poste de sécurité microbiologique de type I,
- poste de sécurité microbiologique de type II, qui comprend deux sous-types II A et II B,
- poste de sécurité microbiologique de type III.

Les postes de type I sont des enceintes constituées d'une chambre de manipulation partiellement ouverte sur le devant. Elles sont munies d'un dispositif d'aspiration d'air destiné à assurer la protection :

- du manipulateur par l'entraînement du flux d'air loin de celui-ci,
- de l'environnement par évacuation du flux d'air hors de l'enceinte à travers un filtre à très haute efficacité.

Les postes de type III sont des enceintes constituées d'une chambre de manipulation entièrement fermée et étanche. Les manipulations à l'intérieur de la chambre se font par l'intermédiaire de manchons terminés par des gants appropriés et remplaçables. L'enceinte est alimentée en air à travers un filtre à très haute efficacité ; l'air évacué traverse en général deux filtres à très haute efficacité montés en série. L'enceinte fonctionne sous dépression et doit offrir une protection totale pour le manipulateur et l'environnement.

Seuls les postes de type II (II A et II B) ont un écoulement d'air laminaire : elles portent souvent le nom de *hottes à flux laminaire vertical de type II A ou II B*, à ne pas confondre avec les postes dépoussiérés à écoulement laminaire vertical (évoqués au § 4.1.2). Il s'agit d'enceintes constituées par une chambre de manipulation en dépression, partiellement ouverte sur le devant. Elles sont destinées à assurer la protection du manipulateur et de l'environnement contre des risques biologiques faibles ou modérés, à l'aide d'une aspiration créée au bord avant du plan de travail, qui fait barrière entre la manipulation et le manipulateur. Ces postes protègent le produit ou l'expérience contre la contamination, à l'aide d'un flux d'air uniforme et unidirectionnel (flux laminaire) dirigé vers le bas, à travers un filtre à très haute efficacité (voir fig. 1).

Les catégories II A et II B diffèrent par l'emplacement et les performances des filtres et par les possibilités de raccord de l'extraction d'air vers l'extérieur. Dans la catégorie des HFL vertical de type II B, certains fabricants proposent des sous-classes (II B1, II B2, II B3), qui se différencient, là aussi, par l'emplacement et les performances des filtres de reprise d'air et des ventilateurs

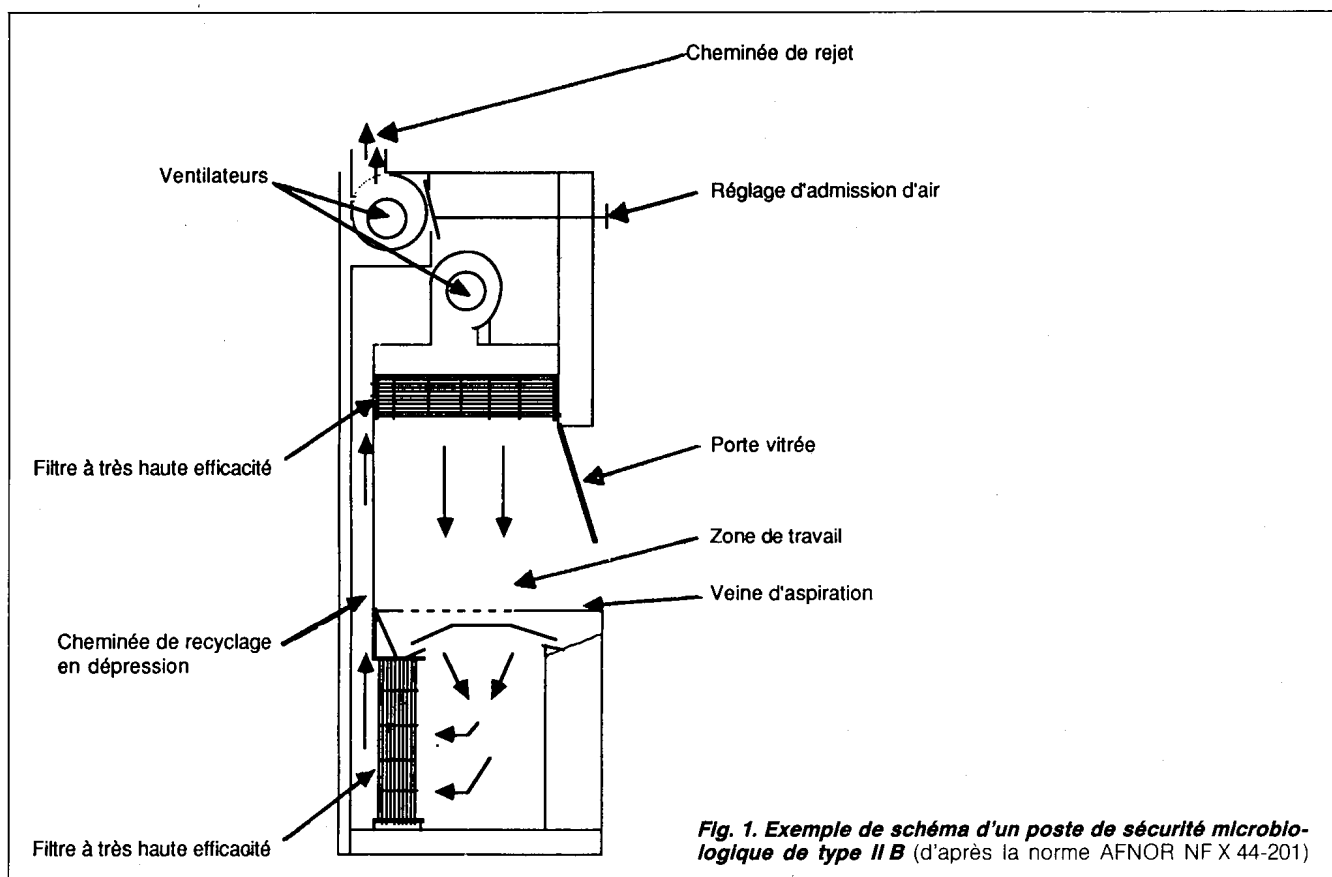


Fig. 1. Exemple de schéma d'un poste de sécurité microbologique de type II B (d'après la norme AFNOR NF X 44-201)

d'extraction. Ces sous-classes ne sont pas évoquées par la norme X 44-201 [47], mais il est impératif, lors de l'acquisition d'une hotte, de demander des précisions au fournisseur, afin de vérifier que la conception du matériel correspond à l'usage prévu et aux critères de sécurité exigés.

Dans le cas des préparations et reconstitutions de médicaments anticancéreux, il est recommandé l'usage de hottes à flux laminaire vertical de type II, spécialement conçues à cet effet, munies de filtres HEPA et d'un système de filtration de l'air extrait. L'utilisation de ce type de poste de sécurité microbologique présente plusieurs intérêts : elle assure la protection du manipulateur et de l'environnement du poste de travail et elle évite la contamination microbienne des solutés injectables.

Certains auteurs évoquent l'utilisation possible de HFL vertical de type II A [38]. Il semble, cependant, que les postes de type II B offrent davantage de sécurité et de fiabilité [14, 15, 18, 22, 23, 28, 59]. Un seul auteur [33] propose l'utilisation de postes de type III.

Emplacement d'une hotte à flux laminaire vertical

Les hottes à flux laminaire vertical de type II devraient être mises en place dans une salle blanche (ou « salle propre »). L'utilisation intensive des HFL vertical en unités centralisées de préparations doit obéir à ce principe.

Cependant, l'absence d'une telle structure ne devrait pas décourager l'installation de HFL vertical, lorsque celle-ci est prévue au sein-même des services de soins. Dans ce cas, il faut veiller à ce que le matériel soit placé dans une pièce calme et, si possible, isolée, à l'abri de toute turbulence extérieure d'air, correctement et régulièrement nettoyée et désinfectée.

Entretien et maintenance de la hotte

Les différentes caractéristiques techniques concernant les matériaux, accessoires et exigences de sécurité pour les hottes à flux laminaire vertical, sont citées dans la norme NF X 44-201 [47]. Il n'est pas possible de les détailler, ici, dans leur ensemble.

Il faut s'attacher, en particulier, à vérifier régulièrement l'étanchéité et la bonne efficacité des filtres ainsi que la qualité de l'écoulement du flux d'air.

4.2. Pratiques de manipulation

Les pratiques de manipulation et les méthodes de travail, évoquées au § 3.4, s'appliquent également aux préparations sous HFL vertical. Quelques particularités peuvent être rappelées.

- Le personnel appelé à manipuler dans une HFL vertical doit avoir subi une information et une formation spécifiques. Il doit être entraîné aux manipulations aseptiques et connaître parfaitement les capacités, les limites et le mode d'utilisation correct de la hotte.
- Les protocoles opératoires doivent être scrupuleusement respectés, ce qui implique des transmissions d'instruction précises et des évaluations périodiques des manipulations.
- L'utilisation d'une hotte ne doit pas faire oublier la nécessité du port d'équipements de protection individuelle visant à protéger non seulement le manipulateur mais aussi la préparation (vêtements, masque et gants stériles, lunettes enveloppantes).

- La hotte aura été mise en fonctionnement au moins 30 min avant toute opération et restera en fonctionnement au moins 30 min après la fin de tout geste connexe à l'opération.

- L'introduction et la disposition du matériel et des produits dans l'enceinte doivent obéir à des règles particulières, de même que la position de l'écran transparent de la hotte.

- Au cours des opérations de reconstitution, il faut prendre toutes les précautions nécessaires afin d'éviter les dispersions de produits, les projections et la production d'aérosols (cf. § 3.4).

- Il faut aussi vérifier que les gestes n'entraînent pas de perturbation du flux d'air vertical et que la préparation est effectuée au centre du plan de travail.

- En dehors du matériel pointu ou tranchant (aiguilles, seringues...) qui devra être placé à part après utilisation dans des récipients rigides anti-perforation, le reste du matériel à usage unique (flacons, tubulures, gants...) sera rassemblé et emballé dans le champ de préparation avant d'être placé dans les réceptacles spécifiquement prévus à cet effet et destinés à la destruction par incinération (cf. § 6).

- Après chaque série de préparations, les surfaces de la hotte doivent être soigneusement nettoyées avec des compresses en non tissé imbibées d'alcool à 70°, en commençant d'abord par la surface du fond (de haut en bas), en poursuivant par les côtés verticaux (de haut en bas) et en terminant par la surface de travail (du fond vers l'avant).

5. PREPARATION CENTRALISEE DES CHIMIOETHERAPIES ANTICANCEREUSES

De nombreux auteurs et diverses recommandations préconisent, depuis quelques années, la préparation des chimiothérapies à injecter en unités centralisées de reconstitution rattachées au service Pharmacie [1, 4, 7, 17, 19, 20, 26, 27, 30, 35, 37, 56, 59].

Cette centralisation est particulièrement justifiée dans les hôpitaux où les préparations sont très nombreuses (ICC > 3) et où la structure s'y prête. Elle nécessite la mise en place d'équipements particuliers. Les manipulations et les reconstitutions sont effectuées :

- soit dans une hotte à flux laminaire vertical de type II B installée dans une salle blanche,
- soit à l'aide d'un matériel d'isotechnie.

L'isotechnie est fondée sur l'utilisation d'enceintes bactériologiques étanches. La préparation des médicaments est effectuée dans un isolateur constitué par une « bulle » en chlorure de polyvinyle souple maintenue en surpression. Le manipulateur est isolé dans un hémiscaphandre équipé de gants en latex épais. Cette technique permet une protection du produit, du personnel et de l'environnement. Du point de vue économique, l'investissement est comparable à celui nécessaire à l'installation d'une salle blanche, indispensable pour une unité de préparations centralisée utilisant le système de hottes à flux laminaire vertical.

Après leur reconstitution, les médicaments parviennent aux services utilisateurs dans des systèmes clos (seringues et tubulures étanches), prêts pour l'administration aux malades. La manipulation par les infirmières est donc réduite au strict minimum et les risques de contact avec ces substances diminuent considérablement.

Les avantages de la centralisation des préparations sont nombreux : faible risque de contamination, gain de temps non négligeable pour le personnel soignant, économie

dans la consommation des médicaments, sécurité supplémentaire vis-à-vis des surdosages pour le malade...

6. ELIMINATION ET TRAITEMENT DES DECHETS

Un certain nombre de dispositions doivent être étudiées et appliquées afin d'éviter la contamination du personnel et de l'environnement [11, 32].

Les déchets doivent être rassemblés au fur et à mesure, à part, dans des récipients appropriés.

Pour les *seringues, aiguilles et tout autre matériel pointu ou tranchant* ayant été en contact avec les cytostatiques, il est recommandé de les placer dans des conteneurs rigides anti-perforation, correctement fermés et obligatoirement étiquetés. Ces conteneurs seront ensuite placés dans un sac résistant (par exemple en polyéthylène), correctement fermé et étiqueté de manière à attirer l'attention du personnel chargé de l'élimination des déchets. Cet étiquetage peut comporter, par exemple, la mention « Déchets contaminés, à incinérer sans ouvrir » ou bien « Déchets chimiques dangereux, à incinérer sans ouvrir ».

Les *autres déchets* (flacons contenant ou ayant contenu le médicament, matériel à usage unique, tubulures, compresses, essuie-mains, masques, gants...) seront, si possible, placés dans des conteneurs rigides étanches ou, à défaut, dans des sacs résistants fermés et étiquetés et disposés dans un deuxième sac réservé à l'élimination des cytostatiques. Le port de gants ne dispense pas, par la suite, d'un lavage hygiénique des mains.

Une organisation particulière du ramassage interne et du stockage au sein de l'établissement hospitalier doit être étudiée [21]. A défaut de l'existence d'un circuit spécifique de collecte pour les déchets chimiques dangereux, les déchets produits par la préparation des médicaments anticancéreux devront suivre le circuit des déchets à risque ou spécifiques. Ils seront incinérés dans des conditions réglementaires, par un organisme agréé disposant d'un incinérateur à montée rapide en température (supérieure à 1000 °C), avec double foyer de combustion [6].

Le personnel chargé de la collecte et de l'élimination de ces déchets spécifiques doit également être informé.

7. SURVEILLANCE MEDICALE DU PERSONNEL EXPOSE

Il n'existe pas actuellement de réglementation spécifique en ce qui concerne la surveillance médicale des sujets exposés professionnellement aux médicaments anticancéreux. Plusieurs auteurs [12, 16, 18, 25] insistent néanmoins sur la nécessité d'un suivi médical régulier comprenant diverses mesures. Les modalités de cette surveillance médicale restent à définir [31].

Certains proposent la pratique régulière de tests de mutagénicité des urines ou la recherche d'atteintes chromosomiques sur les lymphocytes circulants. Ces tests ne peuvent se concevoir que dans le cadre d'études épidémiologiques. Leur utilisation systématique est difficile :

- leur signification exacte est actuellement mal connue,
- la divulgation des résultats aux intéressés pose, de ce fait, un problème éthique ainsi qu'un problème de responsabilité médico-légale.

La recherche et le dosage urinaire des médicaments ou de leurs métabolites pourrait constituer une méthode intéressante de surveillance biologique de l'exposition aux médicaments cytostatiques. Cette méthode présente cependant quelques limites :

- d'une part, on ne dispose pas partout des méthodes analytiques suffisantes pour la détection des produits ;
- d'autre part, le personnel manipulant les chimiothérapies anticancéreuses en milieu de soins étant généralement exposé à plusieurs médicaments, il n'est pas toujours possible, en pratique courante, de faire face au grand nombre de dosages à réaliser.

Par ailleurs, il a été constaté que certains médicaments se combinent avec l'ADN, formant ainsi des adduits détectables soit sur l'étude de l'hémoglobine, soit dans les urines. BINGHAM [5] a même suggéré de tenter de définir des taux urinaires inacceptables de ces composés. Cette méthode reste actuellement du domaine de la recherche et ne peut donc être utilisée en pratique de surveillance médicale régulière. De plus, les réserves citées plus haut pour les tests de mutagénicité urinaire et les études sur lymphocytes circulants sont transposables à ce cas de figure.

En pratique, en dehors de l'examen clinique, élément primordial, seule la surveillance hématologique régulière comportant une numération formule sanguine avec numération des plaquettes peut être considérée comme utile.

D'autre part, comme le préconise le CNIMH, la tenue d'un état journalier et nominatif des activités de préparation des chimiothérapies est souhaitable. Ce document peut donner au médecin du travail un aperçu de l'importance de l'exposition et orienter ses actions : non seulement la surveillance de l'état de santé du personnel, mais aussi ses actions de prévention. La tenue de fiches personnelles sur lesquelles les sujets notent au fur et à mesure toutes les reconstitutions effectuées et les temps de préparation est évoquée également par YOUNG et coll. [58] ; cette méthode peut être un moyen simple pouvant servir de base à l'analyse des niveaux d'exposition.

En dehors de la surveillance médicale systématique du personnel exposé, il convient d'inciter les sujets manipulant des cytostatiques à venir consulter en médecine du travail à l'occasion des contaminations accidentelles ou

lorsqu'il est constaté des troubles susceptibles d'être en rapport avec une exposition inhabituelle.

Il est également indispensable d'informer le personnel féminin des risques éventuels pour la grossesse. Le problème du maintien ou non des femmes enceintes à la préparation et à l'administration des chimiothérapies anticancéreuses a fait l'objet de nombreuses discussions et controverses [49]. Au vu des données actuellement disponibles, il apparaît que les risques d'avortements spontanés et de malformations congénitales ne doivent pas être négligés, notamment quand il s'agit d'expositions relativement importantes et lorsque les mesures de prévention sont insuffisantes. C'est pourquoi il est souhaitable que les femmes enceintes ou allaitantes puissent transitoirement ne pas être affectées à la manipulation des cytostatiques ou que l'on puisse leur proposer un changement de poste pendant la période de grossesse ou d'allaitement.

De même, une attention particulière sera portée aux sujets présentant une sensibilisation reconnue aux produits susceptibles d'être manipulés.

CONCLUSION

La mise en place de mesures préventives lors de la manipulation des médicaments cytostatiques en milieu de soins, et particulièrement lors de la préparation et de la reconstitution des chimiothérapies, concerne plusieurs catégories de personnel. Les consignes et les protocoles pour cette manipulation doivent être élaborés par une équipe multidisciplinaire, à laquelle le médecin du travail sera évidemment associé. Il devra collaborer particulièrement avec les pharmaciens et le personnel infirmier ainsi qu'avec les médecins prescripteurs. Pour cela, il devra bien connaître la nature des risques, savoir évaluer leur importance et juger de l'opportunité de la mise en place de certaines mesures en fonction des différents critères évoqués ici.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ANDERSON M., BRASSINGTON D., BOLGER J. – Development and operation of a pharmacy-based intravenous cytotoxic reconstitution service. *British Medical Journal*, 1983, 286, pp. 32-36.
- [2] ARMANDET D., LORIOT J. – Manipulation des médicaments cytostatiques par le personnel soignant d'un hôpital public : réflexions sur une campagne d'information et de prévention organisée par le service de médecine du travail et de pathologie professionnelle de Montpellier. *Archives des Maladies Professionnelles*, 1987, 48, 5, pp. 398-400.
- [3] ASPEC – Postes à empoussièrement contrôlé en écoulement laminaire. Paris, Association pour la prévention et l'étude de la contamination (ASPEC), Commission « Hottes à écoulement laminaire », Recommandation n° 81/11, 7 p.
- [4] BATTY K.T., PLUMRIDGE R.J. – Cytotoxic-spill kit and spill-control procedure. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 1986, 43, pp. 2235-2236.
- [5] BINGHAM E. – Hazards to health workers from antineoplastic drugs. *The New England Journal of Medicine*, 1985, 313, 19, pp. 1220-1221.
- [6] CASTEGNARO M., ADAMS J., ARMOUR M.A., BAREK J., BENVENUTO J., CONFALONIERI C., GOFF U., LUDEMAN S., REED D., SANSONE E.B., TELLING G. – Laboratory decontamination and destruction of carcinogens in laboratory wastes : some antineoplastic agents. Lyon, Centre international de recherche sur le cancer (CIRC/IARC), 1985, IARC scientific publications n° 73, 163 p.
- [7] CHRISTENSEN C.J., LEMASTERS G.K., WAKEMAN M.A. – Work practices and policies of hospital pharmacists preparing antineoplastic agents. *Journal of Occupational Medicine*, 1990, 32, 6, pp. 508-512.
- [8] Circulaire n° 678 du 3 mars 1987 relative à la manipulation des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier (non parue au *Journal Officiel*). *Archives des Maladies Professionnelles*, 1987, 48, 4, p. 361.
- [9] Circulaire DGS/OB n° 381 du 2 mars 1990 relative à la formation continue des infirmiers participant aux chimiothérapies anticancéreuses (non parue au *Journal Officiel*). *Bulletin Officiel – Solidarité, santé, protection sociale*, 1990, fascicule SPS 90/10, pp. 165-168.
- [10] CLOCHE J.R. – Mesures de sécurité dans la manipulation pharmaceutique des substances cytotoxiques antinéoplasiques. *Sciences Techniques Pharmaceutiques*, 1984, 13, 1, pp. 35-42.
- [11] Centre national d'information sur le médicament hospitalier (CNIMH) – Utilisation des antinéoplasiques. *Dossier du CNIMH*, 1986, 7, 2, pp. 33-48.
- [12] CONSO F., PAIRON J.C. – Manipulation des cytostatiques. *Le Concours Médical*, 1987, 109, 10, pp. 935-936.
- [13] D'ARCY P.F. – Drug interactions and reactions update. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*, 1983, 17, pp. 532-538.
- [14] DAVIS M.R. – Guidelines for safe handling of cytotoxic drugs in pharmacy departments and hospital wards. *Hospital Pharmacy*, 1981, 16, pp. 17-20.
- [15] DONNER A.L. – Possible risk of working with antineoplastic drugs in horizontal laminar flow hoods. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 1978, 35, p. 900.
- [16] DUMONT D. – Risques encourus par les personnels soignants manipulant des cytostatiques. *Archives des Maladies Professionnelles*, 1989, 50, 1, pp. 109-125.

- [17] EDDLEMON J.K., HAYMAN J.N., BRELAND B.D. – Establishment and operation of an oncology satellite pharmacy. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 1984, 41, pp. 2045-2048.
- [18] ERIKSEN I.L. – Handling of cytotoxic drugs : governmental regulations and practical solutions. *Pharmacy International*, 1982, pp. 264-267.
- [19] 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, 2, pp. 131-143.
- [20] FRIEDMAN T.S., TRIBOLETTI M., SANDUSKY R.M., KATZ S. – Antineoplastic admixture service in a tertiary-care hospital. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 1984, 41, pp. 2037-2044.
- [21] Guide sur l'élimination des déchets hospitaliers. *Bulletin Officiel – Solidarité, santé, protection sociale*, 1988, fascicule spécial, n° 88-29 bis, série Hygiène publique, guide technique n° 2, 70 p.
- [22] HAMILTON C.W., AVIS K.E. – Selection criteria for biological safety cabinets for chemotherapy preparation. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 1982, 39, p. 968.
- [23] HARRISON B.R. – Developing guidelines for working with antineoplastic drugs. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 1981, 38, pp. 1686-1693.
- [24] Health and safety executive (HSE) – Precautions for the safe handling of cytotoxic drugs. Londres, HSE, déc. 1983, Guidance note MS 21, medical series 21, 3 p.
- [25] HILLCOAT B.L., LEVI J., SNYDER R. – Preparation and administration of antineoplastic agents. *The Medical Journal of Australia*, 1983, pp. 424-426.
- [26] HITCHINGS C.R., JENNINGS K., KNASS A., MALPAS J.S., SPEECHLEY V., WHITE A. – Guidelines for the handling of cytotoxic drugs. *The Pharmaceutical Journal*, 1983, pp. 230-231.
- [27] HOFFMAN M.A., LABRUDE M., HOFFMAN M. – Précautions à prendre pour la manipulation des cytostatiques. *La Pharmacie Hospitalière Française*, 1989, 87, pp. 975-980.
- [28] HOY R.H., STUMP L.M. – Effect of an air-venting filter device on aerosol production from vials. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 1984, 41, pp. 324-326.
- [29] HUON Y., DELPORTE J.P. – Directives pour la préparation de cytostatiques injectables dans les unités de soins. *Pharmakon*, 1989, 79, pp. 97-98.
- [30] HUSSON C. – Reconstitution centralisée des médicaments anticancéreux injectables : expérience de l'hôpital Tenon. *Le Matériel Médico-chirurgical*, 1988, 15, pp. 60-63.
- [31] Indicateurs pour l'évaluation de l'exposition aux produits chimiques génotoxiques et de leurs effets biologiques. *Europe Sociale*, 1988, 1, pp. 108-112.
- [32] KATSUMATA E.N., BLANCHARD M.P., KITAJIMA D.S. – Exposure to cytotoxic agents because of inadequate shipping containers. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 1986, 43, p. 2143.
- [33] LADIK C.F., STOEHR G.P., MAURER M.A. – Precautionary measures in the preparation of antineoplastics. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 1980, 37, pp. 1184-1186.
- [34] LAIDLAW J.L., CONNOR T.H., THEISS J.C., ANDERSON R.W. – Permeability of latex and polyvinyl chloride gloves to 20 antineoplastic drugs. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 1984, 41, pp. 2618-2623.
- [35] LEPRINCE A. – Journée nationale de pharmacie hospitalière sur la chimiothérapie anticancéreuse « Médicaments anticancéreux, bonnes pratiques de manipulation », Paris, 18 décembre 1986. *Documents pour le Médecin du Travail*, 1987, 30, pp. 129-131.
- [36] MELAMED A.J., KLEINBERG M.L. – Bibliography : handling considerations for cancer chemotherapeutic agents. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*, 1988, 22, pp. 247-251.
- [37] MENARD P., RICHARD D., BASCHARD P. – La pharmacie et la préparation des chimiothérapies anticancéreuses. Bilan 1984 au CHRU de Poitiers. *Le Pharmacien Hospitalier*, 1985, 83, pp. 9-12.
- [38] MOREAU C. – Les hottes à flux laminaire. *Revue de l'Infirmière*, 1988, 6, pp. 48-50.
- [39] National study commission on cytotoxic exposure – Consensus responses to unresolved questions concerning cytotoxic agents. USA, mars 1984, 4 p.
- [40] National study commission on cytotoxic exposure – Recommendations for handling cytotoxic agents. USA, sept. 1984, 4 p.
- [41] National study commission on cytotoxic exposure – Consensus responses to unresolved questions concerning cytotoxic agents. USA, 2^e éd., fév. 1986, 3 p.
- [42] National study commission on cytotoxic exposure – Recommendations for handling cytotoxic agents. USA, sept. 1987, 5 p.
- [43] NIOSH – Guidelines for protecting the safety and health care workers. Cincinnati, DHHS/NIOSH, publ. n° 88-119, sept. 1988, pp. 5-13 à 5-74.
- [44] NF X 15-203 – Installations de laboratoire – Sorbonnes : généralités, classification, dimensions, spécifications. Paris – La Défense, AFNOR, déc. 1987, 8 p.
- [45] NF X 44-101 – Définition et classification de la propreté particulière de l'air et d'autres gaz. Paris – La Défense, AFNOR, juin 1981, 4 p.
- [46] NF X 44-102 – Enceintes à empoussièrisme contrôlé : définition, classification, introduction à la procédure de réception et de contrôle périodique. Paris – La Défense, AFNOR, mars 1983, 12 p.
- [47] NF X 44-201 – Postes de sécurité microbiologique : définitions, classification, caractéristiques, exigences de sécurité, essais. Paris – La Défense, AFNOR, oct. 1984, 16 p.
- [48] PRUGNAUD J.L., RENAUX J. et coll. – Guide des bonnes pratiques de manipulation des médicaments anticancéreux. Rungis, Laboratoires Léderlé, 1986, 68 p.
- [49] ROUSSELIN X., BRUAIRE M., FRIDMAN W.H., ANGELE J.M. – Compte rendu de la dernière réunion plénière du groupe de réflexion et de coordination de la Commission nationale des cancers sur les risques liés à la manipulation des produits génotoxiques et des drogues cytostatiques. *Documents pour le Médecin du Travail*, 1989, 37, pp. 35-42.
- [50] ROUSSELIN X. – Les médicaments cytostatiques en milieu de soins. 1 – Toxicité et risques professionnels. *Documents pour le Médecin du Travail*, 1990, 43, pp. 215-225.
- [51] SHPA Policy Guidelines for the transportation and handling of cytotoxic drugs by lay personnel. *Australian Journal of Hospital Pharmacy*, 1988, 18, 5, p. 355.
- [52] SLEVIN M.L., ANG L.M., JOHNSTON A., TURNER P. – The efficiency of protective gloves used in the handling of cytotoxic drugs. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 1984, 12, pp. 151-153.
- [53] STOLAR M.H., POWER L.A., VIELE C.S. – Recommendations for handling cytotoxic drugs in hospitals. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 1983, 40, pp. 1163-1171.
- [54] STOLAR M.H., POWER L.A. – Safe handling of cytotoxic drugs in hospitals. *Quality Review Bulletin*, 1984, 10, pp. 209-213.
- [55] STOLAR M.H., POWER L.A. – ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic drugs in hospitals. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 1985, 42, pp. 131-137.
- [56] WOUTERS D., MATHEISE G., WILMOTTE L. – Techniques de préparation des cytostatiques aux cliniques universitaires Saint-Luc. *Pharmakon*, 1989, 79, pp. 91-95.
- [57] YODAIKEN R.E., BENNETT D. – OSHA work-practice guidelines for personnel dealing with cytotoxic (antineoplastic) drugs. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 1986, 43, pp. 1193-1204.
- [58] YOUNG R.L., DUVALL E.M. – Chemotherapy exposure file. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 1985, 42, pp. 1990-1991.
- [59] ZELLMER W.A. – Reducing occupational exposure to potential carcinogens in hospitals. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 1981, 38, p. 1679.
- [60] ZIMMERMAN P.F., LARSEN R.K., BARKLEY E.W., GALLELLI J.F. – Recommendations for the safe handling of injectable antineoplastic drug products. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 1984, 41, pp. 324-326.