

Prévenir les risques chimiques lors d'une chimiothérapie intrapéritonéale pressurisée par aérosolisation (**CIPPA** ou **PIPAC**)

EN RÉSUMÉ

Une équipe de la faculté de médecine de l'Université de la Ruhr, à Bochum en Allemagne, a récemment mis au point une nouvelle technique de chimiothérapie intrapéritonéale : la chimiothérapie intrapéritonéale pressurisée par aérosolisation (CIPPA, PIPAC en anglais). Cette procédure, apparentée à la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) utilisée depuis plusieurs années, offre de nouvelles perspectives pour la prise en charge de patients atteints de pathologies cancéreuses limitées à la cavité abdominale. Ses conditions de mise en œuvre peuvent cependant exposer les intervenants pendant et après la CIPPA à de nouveaux risques. L'introduction de cette technique impose donc au service de soins de renouveler leur évaluation des risques et de définir notamment des mesures adaptées de prévention des risques d'exposition aux médicaments cytotoxiques.

AUTEURS :

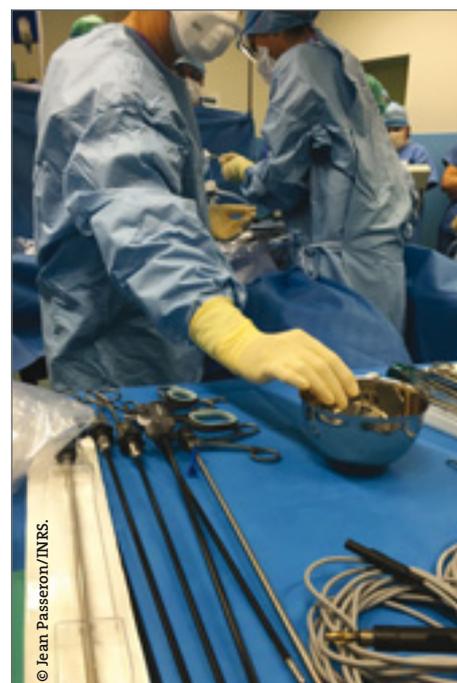
J. Passeron*, A. Guilleux**, F. Pillière*

* Département Études et assistance médicales, INRS

** Département Expertise et conseil technique, INRS

MOTS CLÉS

Cytostatique /
Personnel soignant /
Produit cytotoxique /
Médicament / Milieu
de soins



© Jean Passeron/INRS.

Depuis des années, la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) est une technique utilisée dans de nombreuses indications de carcinose péritonéale. L'intervention lors d'une carcinose péritonéale comprend un temps chirurgical de cytoréduction suivie d'une CHIP. La résection chirurgicale « macroscopique » d'une carcinose péritonéale ne peut jamais être complète au niveau microscopique. Cependant, ce temps opératoire est primordial pour améliorer l'efficacité de l'intervention et permet d'augmenter

l'action locale des chimiothérapies. La CHIP utilise d'une part la toxicité de l'hyperthermie (maintenue autour de 42-43 °C) et l'action synergique de cette hyperthermie avec certains agents cytotoxiques. La diffusion locale (intrapéritonéale) des agents cytotoxiques permet de limiter les effets indésirables systémiques. La technique peut être réalisée à ventre ouvert (« colisée ») ou ventre fermé. Dans ce dernier cas, le chirurgien met en place des drains et referme la paroi à la fin de la cytoréduction ; les drains d'entrée et de sortie sont ensuite raccordés à une machine permettant de faire circuler le cytotoxique en le maintenant à la température de 42-43 °C pendant 30 à 90 minutes.

Prévenir les risques chimiques lors d'une chimiothérapie intrapéritonéale pressurisée par aérosolisation (CIPPA ou PIPAC)

L'efficacité de cette thérapeutique dépend de plusieurs facteurs, notamment de l'état général du patient, de l'absence de progression du cancer au-delà de la cavité péritonéale, de la diffusion des cytotoxiques dans l'intégralité de la cavité intrapéritonéale et de leur pénétration dans les tumeurs.

Afin d'augmenter la diffusion et la pénétration des cytotoxiques lors de l'administration d'un traitement anticancéreux par voie intrapéritonéale, une équipe de la faculté de médecine de l'université de la Ruhr, à Bochum en Allemagne, a proposé d'administrer les cytotoxiques sous forme d'aérosols. Elle a ainsi mis au point la chimiothérapie intrapéritonéale pressurisée par aérosolisation (CIPPA, PIPAC en anglais), la suppression intrapéritonéale étant réalisée par injection de dioxyde de carbone [1 à 3].

Cette technique innovante permettrait une diffusion plus importante et homogène de la chimiothérapie dans l'espace fermé qu'est la cavité

péritonéale. De plus, bien que la dose de chimiothérapie soit dix fois inférieure à celle utilisée lors d'une CHIP, l'augmentation de la pression intrapéritonéale semblerait accroître le passage intratumoral de la chimiothérapie. Le confinement des agents cytotoxiques à la cavité péritonéale et leur faible passage systémique (entraînant une meilleure tolérance pour le patient), observés lors des CHIP, semblent être également conservés par la CIPPA [1].

La CIPPA n'a pas vocation à remplacer la CHIP. Alors que l'objectif de la CHIP est curatif, la CIPPA a pour ambition de limiter la progression de la tumeur, d'améliorer le pronostic et la qualité de vie des patients. Les résultats thérapeutiques publiés récemment par l'équipe de Bochum [2, 3] ont éveillé un vif intérêt des services d'oncologie. Quelques centres hospitaliers ont déjà adopté ce nouveau traitement en Europe. Il est notamment réalisé en rou-

tine, depuis janvier 2015, au Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) à Lausanne (Suisse). En France, le Centre hospitalier Lyon sud (CHLS) est précurseur sur cette procédure, qu'il a introduite à la fin de l'année 2015 (photo 1). Au préalable, le CHLS avait fait appel à l'INRS et à la Caisse d'assurance retraite et de santé au travail (CAR-SAT) Rhône-Alpes pour un avis sur les mesures de prévention et les éventuels contrôles d'exposition à mettre en œuvre. Une seconde équipe française (hôpital Lariboisière, Paris) prévoit, quant à elle, la mise en place de la procédure pour fin 2016.

Cet article a pour objet de présenter la technique de la CIPPA, les principaux risques chimiques liés à sa mise en œuvre, les situations à risques d'exposition ainsi que des pistes de prévention et des propositions pour la surveillance médicale, en considérant le retour d'expérience du CHUV et du CHLS.



© Jean Passeron/INRS

← Photo 1

Vue d'ensemble du bloc opératoire lors d'une intervention test de CIPPA.

LA CIPPA : UNE TECHNIQUE APPARENTÉE À LA CHIP

Lors de la première phase de cette technique, une cœlioscopie exploratrice permet d'évaluer l'extension de la maladie et de réaliser des biopsies. Pour cela, deux trocarts à ballonnet sont mis en place et les ballonnets gonflés (photo 2). Chaque trocart possède une double entrée. Un des trocarts est connecté à l'appareil de cœlioscopie, permettant d'insuffler du dioxyde de carbone, l'autre trocart est connecté à un dispositif de récupération de gaz. L'abdomen du patient est pressurisé à 12 mm Hg préalablement à la cœlioscopie.

Lorsque les biopsies sont réalisées, un nébuliseur est introduit dans le trocart d'insufflation du dioxyde de carbone. Ce nébuliseur est connecté à la tête d'injection de l'injecteur, sur laquelle est fixée la seringue contenant le médicament de chimiothérapie ou cytotoxique. Une fois en place, le cytotoxique est nébulisé dans l'abdomen du patient à température ambiante pendant 3 à 6 minutes. Cette injection est suivie d'une phase de diffusion de 30 minutes (figure 1).

EFFETS POSSIBLES SUR LA SANTÉ DES CYTOTOXIQUES UTILISÉS

Les cytotoxiques utilisés actuellement pour cette technique sont la doxorubicine, l'oxaliplatine et le cisplatine. Les professionnels de santé peuvent être exposés par inhalation, par voies cutanée ou orale.

Les données sur la toxicité de ces substances chez les professionnels exposés sont difficiles à interpréter car elles sont issues le plus sou-

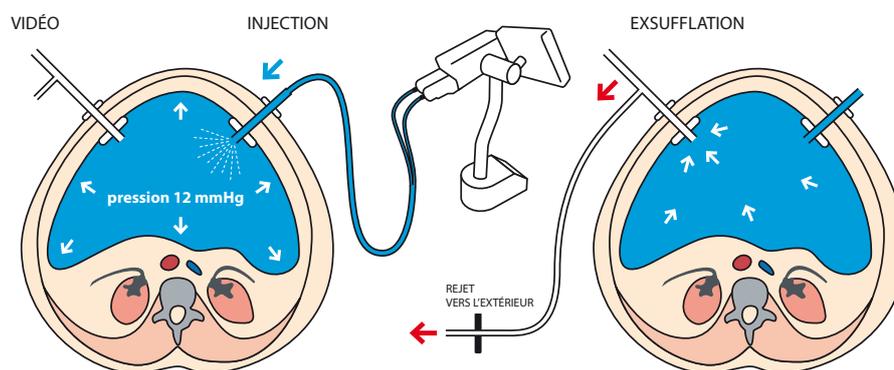


← Photo 2

Trocarts à ballonnets.

↓ Figure 1

Injection par aérosolisation dans l'abdomen sous pression / Exsufflation de l'abdomen [4].



© Michel Maître pour l'INRS

vent d'études rétrospectives, avec des expositions multiples à différents cytotoxiques mais aussi à d'autres médicaments et/ou produits chimiques voire des expositions à d'autres facteurs de risque (rayonnements ionisants, risques biologiques...).

Des effets locaux (irritations, allergies...) et généraux (vertiges, nau-

sées, céphalées, perte de cheveux, rares atteintes hépatiques...) ont été rapportés dans la littérature avec la plupart des cytotoxiques dont ceux sus-cités, mais les niveaux d'exposition actuels sont moins importants que ceux mentionnés dans ces publications souvent anciennes. Ces effets, qui ne devraient plus être rencontrés,

Prévenir les risques chimiques lors d'une chimiothérapie intrapéritonéale pressurisée par aérosolisation (CIPPA ou PIPAC)

traduisent une insuffisance des mesures de prévention.

Les effets à long terme de l'exposition professionnelle prolongée et répétée à de faibles doses d'agents cytotoxiques sont incomplètement étudiés.

Les études de génotoxicité chez le personnel exposé professionnellement à ces agents ont montré des résultats contradictoires. Ces résultats peuvent s'expliquer en partie par les différents cytotoxiques évalués, les différents tests de génotoxicité évalués (test de Ames, test des comètes, recherche d'aberrations chromosomiques et/ou d'échanges des chromatides sœurs, test des micronoyaux...), la variabilité des situations d'exposition ou des mesures de prévention en place.

Dans les rares études analysant le risque de survenue de cancers chez les sujets professionnellement exposés aux cytotoxiques, les expositions sont incomplètement documentées, les agents manipulés parfois non spécifiquement mentionnés et les co-expositions à d'autres facteurs de risques cancérigènes professionnels ou environnementaux non précisées. Au vu des biais présents dans les études disponibles, il paraît difficile de conclure sur ce risque à ce jour [5, 6]. De nombreuses études ont été publiées sur les risques pour la reproduction depuis les années 80. Il semble qu'un risque accru pour la reproduction soit associé à l'exposition professionnelle à des cytotoxiques, bien que certaines données soient anciennes et qu'aucun cytotoxique n'ait pu être étudié de façon spécifique. De plus, la taille des échantillons (en particulier du nombre de salarié(e)s exposé(e)s) est souvent faible, ce qui entraîne plusieurs limitations, comme la capacité d'ajustement aux facteurs de

confusion, le regroupement d'anomalies d'étiologies différentes et des intervalles de confiance larges, indiquant une faible puissance statistique [7]. Néanmoins, une augmentation des taux d'avortements spontanés précoces [8 à 10], de malformations [11, 12] et d'infertilité féminine [9, 13] a été documentée dans certaines études. Malgré des résultats parfois contradictoires en fonction des études, ce risque doit être pris en compte en l'état actuel des connaissances.

SITUATIONS À RISQUE D'EXPOSITION

Lors d'une CIPPA, les risques d'exposition des soignants aux médicaments cytotoxiques découlent, à l'exclusion de la phase de préparation du médicament, essentiellement d'un possible défaut d'étanchéité au niveau des jonctions de l'équipement ainsi que du mode de gestion des déchets de soin.

Le défaut d'étanchéité pourrait apparaître tant dans les conduits d'injection de cytotoxiques que ceux de captage et entraîner des projections et le dégagement d'aérosols en cas de rupture brutale d'une connexion. Toutes les jonctions sont concernées : celles au niveau de l'appareil d'injection, de l'abdomen du patient et de la récupération des gaz et aérosols. De même, le réveil du patient au cours de l'intervention pourrait induire des contractions abdominales et des mouvements du nébuliseur voire une déconnexion de l'installation.

Par ailleurs, à la fin de la procédure, le retrait des trocarts est susceptible d'entraîner des écoulements, voire des projections, en particulier en cas de dépressurisation insuffisante de l'abdomen du patient.

Ces événements peuvent exposer les soignants présents dans la salle d'opération aux cytotoxiques par inhalation et par voie cutanée. De plus, le dépôt d'aérosols dégagés chargés d'agents cytotoxiques peut contaminer l'ensemble des surfaces du bloc opératoire et ainsi exposer les soignants (et toute personne amenée à pénétrer au bloc, en particulier les personnels chargés du nettoyage) aux cytotoxiques par contact cutané.

En fin de procédure, l'aspiration des aérosols chargés d'agents cytotoxiques peut conduire à un dépôt de cytotoxiques sur les conduits du réseau de collecte et exposer par voie cutanée le personnel de maintenance des réseaux aérauliques.

En dernier lieu, une fois la procédure terminée, tous les équipements et accessoires au contact du patient et du médicament cytotoxique constituent de potentielles sources d'exposition par voie cutanée pour les soignants et les personnes chargées des opérations de nettoyage et d'entretien du bloc opératoire.

PRÉVENIR L'EXPOSITION AUX MÉDICAMENTS CYTOTOXIQUES

CONFINER

Le passage en revue des différentes situations d'exposition met en évidence la possibilité de dissémination des polluants (agents cytotoxiques) par voie aérienne pouvant être à l'origine d'une très large contamination environnementale. La prévention des expositions passe donc avant tout par l'isolement de la zone d'intervention. Cet isolement revêt deux aspects principaux : technique et organisationnel.

Du point de vue technique, il faut tout d'abord chercher à confiner la procédure en isolant physiquement l'abdomen du patient de son environnement et en plaçant cette zone en dépression par rapport au reste de la salle d'opération. Ce confinement peut être renforcé en maintenant également la salle d'opération en dépression par rapport aux locaux adjacents. Cette configuration nécessite alors la création de sas à toutes les ouvertures de la salle d'opération, afin de garantir le niveau d'hygiène de la salle d'opération.

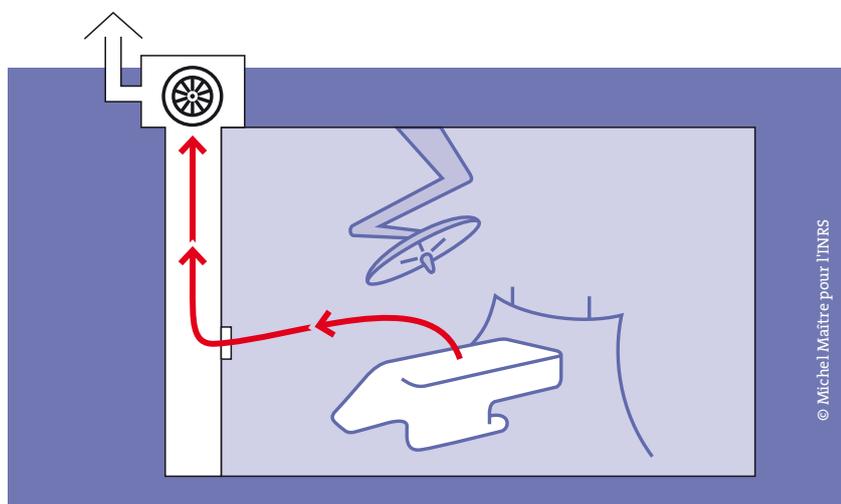
Le confinement doit être appliqué à l'ensemble de l'installation où peuvent être diffusés les agents cytotoxiques en se rapprochant au maximum du système clos. La mise en dépression du volume entourant l'abdomen du patient est assurée par un dispositif de captage de l'air de ce volume. L'air capté, qui peut être chargé en cytotoxiques, doit donc être extrait de la salle et rejeté à l'extérieur du bâtiment après filtration. Afin d'éviter toute contamination transverse, ce réseau d'aspiration doit être dédié à l'extraction de ce type de polluants (figure 2).

La sécurisation des jonctions du réseau d'administration et d'évacuation des cytotoxiques participe aussi au confinement. Les dispositifs qui limitent le nombre de raccords sont à privilégier, il s'agit de systèmes dits « monoblocs ». Sur les connexions, le déboîtement doit être rendu impossible sans manœuvre spécifique. Au niveau de l'abdomen du patient, par exemple, la jonction est sécurisée par la mise en œuvre de trocars à ballonnet. Sur ce réseau, le confinement peut être accru par le gainage de toutes les tubulures.

Du point de vue organisationnel, le nombre d'intervenants dans la salle d'opération doit être limité

↓ **Figure 2**

Rejet à l'extérieur du bâtiment après filtration [4]



© Michel Maître pour l'INRS

aussi bien pendant qu'après la CIPPA. Ainsi, seul le personnel nécessaire à la réalisation de la procédure et à l'entretien de la salle et de ses équipements doit y être admis. Dès que la présence d'une personne n'est plus requise, elle doit quitter la salle d'opération. L'application de cette règle est facilitée, si la salle d'opération est dédiée à cette procédure et signalée comme telle. La signalisation doit être installée au niveau de toutes les entrées de la salle, n'autorisant l'accès qu'aux personnes impliquées dans la CIPPA. De plus, toute CIPPA en cours doit être signalée (photo 3).

Par ailleurs, afin d'éviter la présence de personnel dans les phases de pressurisation et de nébulisation, un dispositif de déclenchement déporté de la CIPPA peut être mis en place. De cette façon, lorsque tous les instruments sont en place, l'équipe médicale peut quitter la salle et déclencher la procédure à partir d'un local adjacent (un sas, par exemple). Cette configuration nécessite bien sûr la présence d'équipements de surveillance du patient dans ce local.

↓ **Photo 3**

Signalisation du bloc opératoire lorsqu'une CIPPA est en cours.



© Jean Passeron/INRS

Prévenir les risques chimiques lors d'une chimiothérapie intrapéritonéale pressurisée par aérosolisation (CIPPA ou PIPAC)

CONTRÔLER LE CONFINEMENT

Afin de garantir le confinement mis en place, l'absence de défaut d'étanchéité doit être contrôlée. Les installations de ventilation doivent être vérifiées périodiquement [14]. Ces installations comprennent le captage d'air potentiellement chargé en polluants, sa filtration et son rejet, l'introduction d'air neuf de compensation et le maintien des différences de pression entre les locaux.

À ces vérifications périodiques s'ajoutent les contrôles systématiques du fonctionnement des installations et des équipements et de l'étanchéité des raccordements avant chaque procédure CIPPA. Ces contrôles doivent pouvoir être effectués simplement. Par exemple, des manomètres différentiels peuvent être installés pour vérifier la dépression des locaux. L'étanchéité du circuit d'injection de dioxyde de carbone et de cytotoxiques peut être vérifiée grâce à un dispositif de détection de fuites : celui-ci peut prendre la forme d'une surveillance permanente de la pression dans le circuit à partir de l'injecteur.

Toute défaillance du réseau de ventilation ou du circuit d'injection doit être signalée (de façon visuelle et sonore, par exemple) et mener à l'interruption de la procédure.

Le contrôle systématique des installations, équipements et raccordements est de préférence à intégrer dans la fiche de contrôle (« *check-list* ») du chirurgien dirigeant la procédure.

En fin de procédure, la maîtrise de la surpression de la cavité intrapéritonéale permet d'éviter la libération accidentelle d'aérosols chargés d'agents cytotoxiques. Il est ainsi impératif de prendre en

compte la durée de dépressurisation de l'abdomen du patient dans le protocole d'intervention et de s'assurer que celle-ci est complète avant le retrait des trocars.

ÉVITER LA CONTAMINATION A POSTERIORI

Après le risque d'exposition par rupture d'étanchéité lors de la procédure, le second risque majeur identifié est lié au contact de surfaces contaminées par les agents cytotoxiques. La contamination des surfaces peut être secondaire à un défaut d'étanchéité pendant l'aérosolisation de la chimiothérapie, un écoulement lors du retrait des instruments ou un déversement accidentel.

Ce risque de contamination du personnel peut être en partie prévenu par le recours à du matériel à usage unique, dès que cela est techniquement possible. Ce matériel est ainsi éliminé sans manipulation particulière dans un conteneur à déchets cytotoxiques prévu dans la salle d'opération. Le matériel à usage unique permet, en outre, de supprimer les défauts de connexion liés à l'usure et aux dépôts de médicaments.

Afin d'éviter la contamination des sols, il est recommandé de disposer sur toute la zone d'intervention des tapis absorbants à usage unique, face imperméable au sol. Ces tapis sont éliminés en fin de procédure comme le matériel consommable. De même, l'injecteur devrait être recouvert par une housse transparente à usage unique ou un écran permettant d'éviter sa contamination (lors d'une manipulation avec des gants souillés par exemple).

En complément, le nettoyage et la décontamination de la salle et des équipements doivent être organisés. Tout le matériel utilisé

pour ces tâches doit être à usage unique, il est à éliminer, comme les consommables, dans le conteneur à déchets cytotoxiques.

Le nettoyage et la décontamination doivent toujours être réalisés de façon centripète, c'est-à-dire de la zone la moins « sale » à la zone la plus « sale ». Au préalable toute les contaminations visibles (tâches, dépôts liquides) doivent avoir été traitées : détachage, absorption.

Plusieurs études se sont penchées sur l'efficacité des produits et des procédures de nettoyage et de décontamination [15 à 17]. À leur lecture, il semble que les produits les plus efficaces contiennent des agents tensio-actifs (détergents). La procédure de nettoyage et de décontamination influe également sur son efficacité : en cas de contamination avérée, il semble utile de prévoir un temps de contact avec le produit avant l'essuyage [16]. En conclusion, pour chaque surface à nettoyer et décontaminer, un protocole précis doit être développé et validé.

COMPLÉTER LA PROTECTION COLLECTIVE PAR DES MESURES DE PROTECTION INDIVIDUELLE

La plupart des tâches effectuées au bloc opératoire étant manuelles, le port d'équipements de protection individuelle s'avère incontournable en complément des mesures de prévention collective. Dans ce contexte, l'objectif de ces équipements est de protéger contre tout contact cutané avec des agents cytotoxiques.

De la tête aux pieds, la tenue du personnel intervenant pendant la CIPPA comprend (photo 4) :

- cagoule à usage unique ;
- lunettes-masque (NB : les lunettes correctrices ne sont pas des lunettes de protection) ;

- demi-masque de protection respiratoire FFP3 à usage unique (de préférence à valve) ;
- casaque longue et imperméable à usage unique, portée sur vêtements de travail (tenue pantalon) ;
- gants à manchette longue à usage unique, non poudrés, portés en double ;
- sur-chaussures à usage unique, imperméables et à semelle antidérapante.

Le personnel chargé du nettoyage de la salle d'opération porte au minimum :

- sur-blouse imperméable à usage unique sur la tenue de travail ;
- gants à manchette longue à usage unique, non poudrés, portés en double ;
- sur-chaussures à usage unique, imperméables et à semelle antidérapante.

S'il doit traiter un déversement accidentel, sa tenue est complétée par :

- cagoule à usage unique ;
- lunettes-masque ;
- masque chirurgical anti-projections.

Concernant le matériau des gants, le latex de caoutchouc naturel, le néoprène (tous deux disponibles en version stérile) et le caoutchouc nitrile semblent montrer une bonne résistance à la doxorubicine et au cisplatine, néanmoins il reste indispensable de vérifier auprès du fournisseur les données de perméation de ces substances à travers les gants envisagés. En effet, des gants réalisés dans un matériau apparemment identique peuvent présenter des propriétés différentes selon les fournisseurs. De même pour les vêtements de protection, il est essentiel de vérifier auprès du fournisseur leur résistance aux projections de doxo-



← Photo 4

Chirurgien en tenue au cours d'une intervention test de CIPPA.

rubicine et de cisplatine, afin de sélectionner la tenue la plus appropriée.

La protection apportée par des équipements de protection individuelle dépend également de leur adaptation à la morphologie du porteur et nécessite un ajustement soigneux. Tous ces équipements sont à changer très rapidement après contamination et à éliminer comme des déchets contaminés par des agents cytotoxiques après chaque procédure. Lors de leur retrait, leur face externe ne doit pas entrer en contact avec la peau [18].

PRÉVOIR LES SITUATIONS D'URGENCE

Afin de réagir de manière appropriée en cas d'accident ou de défaillance du matériel, un plan d'urgence doit être consigné par écrit, disponible et connu du personnel. Il doit notamment traiter de :

- la conduite vis-à-vis de la procé-

dure CIPPA et du patient ;

- la décontamination du personnel exposé (douche avec récupération des effluents contaminés) ;
- la tenue d'intervention (identique à celle décrite précédemment) ;
- l'absorption, le nettoyage et la désinfection après déversement du médicament de chimiothérapie ;
- la décontamination ou l'élimination des éléments ne pouvant être décontaminés après diffusion dans l'air du cytotoxique.

CONTRÔLER L'EFFICACITÉ DES MESURES DE PRÉVENTION MISES EN PLACE

Les risques d'exposition aux agents cytotoxiques doivent être réévalués lorsque les mesures de prévention ont été mises en place. Dans ce cadre, des campagnes de prélèvement peuvent être menées.

Prévenir les risques chimiques lors d'une chimiothérapie intrapéritonéale pressurisée par aérosolisation (CIPPA ou PIPAC)

Quand toutes les mesures de prévention décrites précédemment ont été appliquées, un risque résiduel d'exposition par voie inhalatoire paraît peu vraisemblable, en dehors d'un accident. Néanmoins, il peut être intéressant de documenter cette exposition ou absence d'exposition atmosphérique, lorsque la CIPPA est nouvellement introduite dans un service. Le contrôle de la contamination des surfaces paraît plus adapté à cette procédure, apparentée à la CHIP, pour laquelle plusieurs études font état de contaminations surfaciques, malgré la mise en place de mesures de prévention. Même s'il n'existe pas de valeur de référence pour caractériser la pollution des surfaces, il est important de vérifier l'absence de cytotoxique sur celles-ci afin de détecter d'éventuelles sources de contamination et d'orienter les mesures de prévention complémentaires à prendre.

Si les données sur les frottis surfaciques manquent concernant la CIPPA, plusieurs études se sont intéressées au risque d'exposition des personnels soignants durant les traitements par CHIP. Dans une étude récente [19] chez des sujets potentiellement exposés à l'oxaliplatine lors de CHIP, le platine était mesuré dans l'urine, dans l'air et *via* des prélèvements de surface. Les mesures atmosphériques, réalisées durant toute l'intervention, n'ont pas détecté de platine (limite de détection de 0,2 à 0,5 ng.m⁻³, mais les conditions de prélèvement étaient imprécises). Malgré une contamination importante des surfaces (table opératoire, sols, surchaussures des chirurgiens) dans cette procédure, les prélèvements urinaires étaient négatifs (limite de détection de 5 ng.L⁻¹). L'échantillonnage sur les mains des chirurgiens n'a montré aucune contami-

nation pour l'équipe utilisant trois paires de gants. Les frottis cutanés étaient positifs pour un chirurgien dans l'équipe utilisant deux paires de gants (limite de détection de 0,27 pg.cm⁻²). Dans cette procédure, bien que des aérosols soient émis, les auteurs considèrent le risque d'exposition aux cytotoxiques comme faible mais non absent, principalement par contamination cutanée.

Il convient, néanmoins, de rappeler que le résultat d'un prélèvement (atmosphérique, urinaire, de surface) ne représente qu'une image d'une situation de travail à un moment précis. Un résultat négatif pris isolément ne signifie pas automatiquement une absence d'exposition. C'est pourquoi, il est essentiel, d'une part, de documenter les circonstances exactes dans lesquelles ont eu lieu le(s) prélèvement(s) et, d'autre part, de renouveler ces prélèvements afin de préciser les situations d'exposition.

INFORMER ET FORMER

Les risques liés à l'utilisation des agents cytotoxiques et les conditions de leur administration imposent que toutes les personnes intervenant autour d'une CIPPA (sur le plan médical ou non) soient sensibilisées aux dangers et aux risques d'exposition à ces substances.

En plus d'être informés de façon approfondie et spécifique sur ces risques, tous les intervenants doivent être formés à la mise en œuvre des mesures de prévention permettant de les éviter. Pour le personnel médical, paramédical et des services d'hygiène, l'assimilation de cette formation doit constituer un prérequis à leur entrée dans une salle de CIPPA.

PROPOSITIONS POUR LA SURVEILLANCE MÉDICALE

Concernant la surveillance médicale des salariés susceptibles d'intervenir avant, pendant et après la CIPPA, elle devrait comporter un examen médical avant toute exposition potentielle ainsi qu'un bilan de base pour chaque salarié nouvellement affecté au poste comportant NFS plaquettes, bilans hépatique et rénal, qui servira d'examen de référence. L'examen médical régulier s'attachera à rechercher des facteurs favorisant l'absorption cutanée de cytotoxiques ou des effets suspectés d'une exposition. La réalisation annuelle d'une NFS plaquettes paraît justifiée au vu de la toxicité hématologique des cytotoxiques utilisés. La nécessité ou non d'effectuer d'autres examens complémentaires (bilans rénal, hépatique...) sera déterminée par le médecin du travail en fonction des données de l'examen clinique et de l'appréciation de l'exposition (nature du cytotoxique, quantité et fréquence de l'exposition, durée, co-expositions (solvants, désinfectants...)). Cette surveillance doit dans tous les cas se limiter à la recherche de perturbations biologiques simples, elle pourra être complétée en fonction des organes cibles des cytotoxiques.

Dans tous les cas, le suivi médical doit s'attacher à sensibiliser le personnel avant toute exposition sur les risques liés à la manipulation de cytotoxiques et sur la nécessité de respecter les mesures de prévention. Celui-ci devra bénéficier d'une formation spécifique avant d'être affecté à un poste à risque d'exposition aux cytotoxiques.

Il est nécessaire que le médecin du travail avertisse les femmes en âge de procréer des dangers pour la reproduction des cytotoxiques

[20] et qu'il leur rappelle l'importance du respect des mesures de prévention. Les salariées devront être sensibilisées sur la nécessité d'informer le médecin du travail, le plus tôt possible, d'un projet de grossesse et sur l'intérêt de déclarer rapidement leur grossesse à leur employeur, de manière à éviter les situations à risque. Des difficultés de conception seront recherchées chez le personnel masculin et féminin.

Devant la nature des données existantes sur les risques pour la reproduction et des incertitudes sur les expositions lors de cette nouvelle procédure CIPPA, les femmes enceintes ou allaitant ne devraient pas être affectées ou maintenues à des postes associés à la CIPPA. En pratique, le maintien au poste sera discuté au cas par cas en fonction de l'évaluation des risques propre à chaque tâche et de la possibilité de mettre en place des mesures de prévention. La réflexion sera menée de façon collégiale avec la salariée, le médecin du travail et le médecin de soin (gynécologue, obstétricien).

Par ailleurs, la surveillance biologique des expositions professionnelles (SBEP) permet de prendre en compte toutes les voies d'exposition, inhalatoire mais aussi cutanée, souvent préférentielle, voire digestive (défaut d'hygiène) et d'attester de l'efficacité des mesures de prévention mises en place. Les salariés pourraient utilement bénéficier d'une SBEP, en particulier lors de situations accidentelles (projection d'aérosols sous pression, erreurs de manipulation lors de la préparation ou de l'intervention...), mais aussi dans les conditions normales de travail car il s'agit d'une nouvelle technique (sous réserve d'utiliser des méthodes analytiques suffisamment sensibles). Des dosages urinaires sont dis-

ponibles en routine pour certains cytotoxiques comme les dérivés du platine. Toutes les informations (aspects pratiques des dosages, laboratoires susceptibles de les réaliser) sont disponibles dans la base de données Biotox en rentrant le nom de la substance (www.inrs.fr/biotox). Bien qu'il n'existe pas de valeur biologique d'interprétation (VBI) pour les cytotoxiques, un résultat positif (au-dessus de la limite de quantification de la méthode) sera déjà très informatif et témoignera de la nécessité de revoir les mesures de prévention mises en place. Dans tous les cas, le respect des modalités de prélèvement urinaire est primordial pour garantir la fiabilité des résultats. Il est également important de remplir la fiche de renseignements médicaux et professionnels (FRMP) accompagnant le prélèvement et la prescription médicale lors de la réalisation d'exams de biométrie. Cette fiche, téléchargeable en page d'accueil de Biotox, est un outil précieux pour l'interprétation des résultats [21].

Bien entendu, la mise en œuvre de mesures de prévention techniques (protections collective et individuelle) et organisationnelles est la priorité.

CONCLUSION

La chimiothérapie intrapéritonéale pressurisée par aérosolisation est une nouvelle technique apparentée à la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale. Cette procédure expose à des risques spécifiques, avec lesquels le milieu hospitalier est peu familiarisé. Néanmoins, ces nouveaux risques d'exposition peuvent être prévenus en appliquant la démarche de prévention des risques chimiques.

Les données disponibles à ce jour sur la toxicité des cytotoxiques (notamment pour la reproduction) imposent de limiter au maximum les expositions. Des éléments pratiques de prévention sont préconisés dans le présent article.

Le rôle du médecin du travail pour le suivi du personnel susceptible d'intervenir avant, pendant et après la CIPPA est primordial, notamment pour les sensibiliser et les informer des risques associés à cette procédure et des mesures de prévention à mettre en œuvre.

Pour approfondir la connaissance de ces risques, début 2016, des prélèvements de surface ont été réalisés par le laboratoire de toxicologie et biométrie de l'INRS. Ce travail, ayant pour objectif d'évaluer la contamination des surfaces lors de la mise en œuvre de la CIPPA, permettra d'apprécier la pertinence des mesures de prévention mises en place, de sensibiliser les salariés et d'identifier les éventuelles sources de contamination. Des dosages biologiques de platine chez le personnel du bloc opératoire ont aussi été réalisés. Les données sont en cours d'exploitation.

Les auteurs souhaitent tout particulièrement remercier :

- le Dr Bakrin et le Dr Vidal pour avoir initié cette démarche et pour leur accueil au sein du service de Chirurgie générale, oncologique et endocrinienne du Centre hospitalier Lyon Sud ;
- le Dr Lazor-Blanchet du Centre hospitalier universitaire vaudois à Lausanne (Suisse) pour le partage de son expérience sur la CIPPA ;
- M^{me} Ndaw et M. Hanser de l'INRS et M. Deglicourt de la CARSAT Rhône-Alpes pour leur implication dans le contrôle des mesures de prévention.



Prévenir les risques chimiques lors d'une chimiothérapie intrapéritonéale pressurisée par aérosolisation (CIPPA ou PIPAC)

POINTS À RETENIR

- La chimiothérapie intrapéritonéale pressurisée par aérosolisation (CIPPA ou PIPAC en anglais) est une technique innovante permettant la diffusion d'une chimiothérapie sous forme d'aérosol dans la cavité abdominale.
- Les cytotoxiques utilisés actuellement pour cette technique sont la doxorubicine, l'oxaliplatine et le cisplatine.
- Les professionnels de santé peuvent être exposés principalement par inhalation et contact cutané voire par voie orale.
- Malgré des résultats parfois contradictoires en fonction des études, le risque cancérogène, mutagène et reprotoxique (CMR) doit être pris en compte en l'état actuel des connaissances.
- Lors d'une CIPPA, les risques d'exposition des soignants aux médicaments cytotoxiques découlent essentiellement d'un possible défaut d'étanchéité au niveau des jonctions de l'équipement, mais également du mode de gestion des déchets de soin, du nettoyage et de la décontamination de la salle et des équipements.
- Cette nouvelle procédure expose à des risques spécifiques (nature des agents cytotoxiques ; conditions de leur administration) qui peuvent être prévenus en appliquant la démarche de prévention des risques chimiques, avec la mise en œuvre de mesures de prévention organisationnelles et techniques (collectives et individuelles).
- Devant la nature des données existantes sur les risques pour la reproduction et des incertitudes sur les expositions lors de cette nouvelle procédure CIPPA, les femmes enceintes ou allaitantes ne devraient pas être affectées ou maintenues à des postes associés à la CIPPA.
- Il est primordial que toutes les personnes intervenant avant, pendant et après une CIPPA (sur le plan médical ou non) soient sensibilisées aux dangers des cytotoxiques et soient informées des risques associés à cette procédure et des mesures de prévention permettant de les éviter.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 | BLANCO A, GIGER-PABST U, SOLASS W, ZIEREN J ET AL. - Renal and hepatic toxicities after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). *Ann Surg Oncol*. 2013 ; 20 (7) : 2311-16.
- 2 | TEMPFER CB, SOLASS W, BUERKLE B, REYMOND MA - Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) with cisplatin and doxorubicin in a woman with pseudomyxoma peritonei : A case report. *Gynecol Oncol Rep*. 2014 ; 10 : 32-35.
- 3 | TEMPFER CB, CELIK I, SOLASS W, BUERKLE B ET AL. - Activity of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with cisplatin and doxorubicin in women with recurrent, platinum-resistant ovarian cancer : preliminary clinical experience. *Gynecol Oncol*. 2014 ; 132 (2) : 307-11.
- 4 | PASSERON J, GUILLEUX A, NDAW S, HANSER O - Cytotoxiques et milieu de soins. Prévenir les risques d'une technique chirurgicale innovante. In 34^e congrès national de santé au travail. Paris, 21-24 juin 2016. *Arch Mal Prof Environ*. 2016 ; 77 (3) : 422-23.
- 5 | RATNER PA, SPINELLI JJ, BEKING K, LORENZI M ET AL. - Cancer incidence and adverse pregnancy outcome in registered nurses potentially exposed to antineoplastic drugs. *BMC Nurs*. 2010 ; 9 (1) : 1-11.
- 6 | SKOV T, MAARUP B, OLSEN J, RØRTH M ET AL. - Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *Br J Ind Med*. 1992 ; 49 (12) : 855-61.
- 7 | CONNOR TH, LAWSON CC, POLOVICH M, McDIARMID MA - Reproductive health risks associated with occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings: a review of the evidence. *J Occup Environ Med*. 2014 ; 56 (9) : 901-10.
- 8 | LAWSON CC, ROCHELEAU CM, WHELAN EA, LIVIDOTI HIBERT EN ET AL. - Occupational exposures among nurses and risk of spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 ; 206 (4) : 327.

- 9 | VALANIS B, VOLLMER W, LABUHN K, GLASS A - Occupational exposure to antineoplastic agents and self-reported infertility among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med.* 1997 ; 39 (6) : 574-80.
- 10 | DRANITSARIS G, JOHNSTON M, POIRIER S, SCHUELLER T ET AL. - Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of the literature. *J Oncol Pharm Pract.* 2005 ; 11 (2) : 69-78.
- 11 | HEMMINKI K, KYRÖNEN P, LINDBOHN ML - Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *J Epidemiol Community Health.* 1985 ; 39 (2) : 141-47.
- 12 | McDONALD AD, McDONALD JC, ARMSTRONG B, CHERRY NM ET AL. - Congenital defects and work in pregnancy. *Br J Ind Med.* 1988 ; 45 (9) : 581-88.
- 13 | FRANSMAN W, ROELEVELD N, PEELEN S, DE KORT W ET AL. - Nurses with dermal exposure to antineoplastic drugs : reproductive outcomes. *Epidemiology.* 2007 ; 18 (1) : 112-19.
- 14 | FERREIRA M - Principales vérifications périodiques. 5^e édition. Édition INRS ED 828. Paris : INRS ; 2011 : 144 p.
- 15 | QUERUAU LAMERIE T, NUSSBAUMER S, DÉCAUDIN B, FLEURY-SOUVERAIN S ET AL. - Evaluation of decontamination efficacy of cleaning solutions on stainless steel and glass surfaces contaminated by 10 antineoplastic agents. *Ann Occup Hyg.* 2013 ; 57 (4) : 456-69.
- 16 | LÉ LM, JOLIVOT PA, SADOU YAYE H, RIEUTORD A ET AL. - Effectiveness of cleaning of workplace cytotoxic surface. *Int Arch Occup Environ Health.* 2013 ; 86 (3) : 333-41.
- 17 | ANASTASI M, RUDAZ S, QUERUAU LAMERIE T, ODOU P ET AL. - Efficacy of Two Cleaning Solutions for the Decontamination of 10 Antineoplastic Agents in the Biosafety Cabinets of a Hospital Pharmacy. *Ann Occup Hyg.* 2015 ; 59 (7) : 895-908.
- 18 | BALTU I - Gants de protection pour les métiers de la santé. Fiche pratique de sécurité ED 118. Paris : INRS ; 2004 : 4 p.
- 19 | VILLA AF, EL BALKHI S, ABOURA R, SAGEOT H ET AL. - Evaluation of oxaliplatin exposure of healthcare workers during heated intraperitoneal perioperative chemotherapy (HIPEC). *Ind Health.* 2015 ; 53 (1) : 28-37.
- 20 | FALCY M, NDAW S, PILLIERE F - Cytotoxiques : évaluation des risques professionnels. Encyclopédie médico-chirurgicale. Pathologie professionnelle et de l'environnement 16-545-A-05. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson ; 2015 : 11 p.
- 21 | Surveillance biologique des expositions professionnelles aux agents chimiques. Recommandations de bonne pratique mai 2016. Pratiques et métiers TM 37. *Réf Santé Trav.* 2016 ; 146 : 65-93.