

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Evaluation de l'exposition professionnelle aux agents cytotoxiques des
professionnels de bloc opératoire lors de la Chimiothérapie
Hyperthermique Intra-Péritonéale**

Présentée et soutenue publiquement le 05/10/2020 à 16h
au Pôle Formation
par **Thomas VAN DROMME**

JURY

Président :

Madame le Professeur *Annie SOBASZEK*

Assesseurs :

Monsieur le Professeur *Philippe ZERBIB*

Madame le Professeur *Sophie FANTONI-QUINTON*

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur *Edouard DALLE*

Avertissement :

**La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Table des matières

Résumé.....	1
Liste des abréviations.....	2
Introduction.....	4
1. Le traitement combiné : cytoréduction chirurgicale et Chimio-Hyperthermie Intra-Péritonéale	4
1.1. Principe et technique.....	4
1.2. Les indications.....	8
2. Les agents cytotoxiques.....	9
2.1. Définition.....	9
2.2. La toxicité clinique.....	9
3. Nouvelle technique : nouveau risque.....	11
4. Objectifs de l'étude.....	12
Matériels et Méthodes.....	13
1. Evaluation des risques.....	13
1.1. Identification des risques.....	13
1.2. Evaluation de l'exposition.....	14
1.3. Documentation des dangers.....	14
2. Elaboration du plan d'action.....	17
2.1. Choix de la méthode et des prélèvements.....	17
2.2. Choix du laboratoire et conditions de prélèvement.....	18
2.3. Rédaction de la FRMP.....	19
3. Prélèvements et analyse.....	20
3.1. Les interventions chirurgicales.....	20
3.2. Techniques, horaires et lieux de prélèvements.....	20
3.3. Techniques d'analyse du laboratoire.....	25
Résultats.....	26
1. Caractéristiques des agents.....	26
2. Les équipements de protection individuelle.....	29
3. Les prélèvements surfaciques.....	31
4. Les prélèvements urinaires.....	35
Discussion.....	36
1. Discussion de la méthode.....	36
2. Discussion des résultats.....	40
Conclusion.....	48
Annexes.....	49
Références bibliographiques.....	75

Résumé

Contexte : la chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale est une procédure utilisée dans le cadre du traitement de la carcinose péritonéale. Cette technique apparue il y a plusieurs décennies est en pleine expansion aujourd'hui et introduit de nouveaux risques au sein du bloc opératoire avec la manipulation d'agents cytotoxiques. Il existe une nécessité d'analyser ce risque et d'évaluer l'exposition des agents hospitaliers impliqués lors de l'intervention.

Méthode : l'évaluation du risque a été effectuée par l'intermédiaire de prélèvements surfaciques réalisés à des points d'intérêt et cela à différents temps de la procédure. Des échantillons urinaires ont été prélevés lors du pic d'excrétion du cytotoxique. Ces prélèvements se sont déroulés lors d'une intervention à ventre ouvert et une intervention à ventre fermé, utilisant le Cisplatine.

Résultats : un total de 29 prélèvements de surface et 10 prélèvements urinaires ont été obtenus. Les prélèvements de surface objectivent une contamination environnementale certaine notamment sur le sol du bloc opératoire, sur l'appareil administrant la chimiothérapie ainsi que sur les gants des différents agents. Par ailleurs, aucune contamination sur les mains des agents n'est retrouvée. Les échantillons urinaires ne mettent pas en évidence de contamination interne des agents.

Conclusion : le risque d'exposition des agents hospitalier intervenant lors de la CHIP aux agents cytotoxiques est réel. En revanche, aucune contamination significative n'a été relevée lors des prélèvements urinaires. Ces résultats sont en faveur d'une efficacité des équipements de protection collective et individuelle mis en place.

Liste des abréviations

ALARA : as low as reasonably achievable

ANAES : agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

AS : agent de service

CHIP : chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale

CHSCT : comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail

CHU : centre hospitalier universitaire

CIRC : centre international de recherche sur le cancer

CLP : classification, labelling, packaging

CMR : cancérogène, mutagène et reprotoxique

CT : code du travail

EPI : équipements de protection individuelle

FRMP : fiche de renseignements médicaux et professionnels

HAS : haute autorité de santé

IADE : infirmier anesthésiste diplômé d'état

IBODE : infirmier de bloc opératoire diplômé d'état

INRS : institut national de recherche et de sécurité

LOD : limite de détection

LOQ : limite de quantification

MAC : médicament anti-cancéreux

MTPH : médecine du travail du personnel hospitalier

NIOSH : national institute for occupational safety and health

SBEP : surveillance biologique d'exposition professionnelle

Introduction

La chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale (CHIP) est une procédure qui existe depuis une quarantaine d'années, elle a été décrite pour la première fois par S. PRATT en 1980 dans le cadre du traitement d'un pseudomyxome péritonéal (1). La technique s'est ensuite développée et la diversification des indications a eu pour effet une augmentation progressive du nombre d'interventions.

Par l'intermédiaire de l'acte HPLB0003 de la classification commune des actes médicaux, on retrouve que 1056 actes de CHIP ont été codés en France en 2018 (2)

1. Le traitement combiné : cytoréduction chirurgicale et Chimio-Hyperthermie Intra-Péritonéale

1.1. Principe et technique

La chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale est une technique proposée dans le cadre du traitement des carcinomes péritonéales d'origine primitive ou secondaire.

Lors de la procédure, deux temps opératoires sont à distinguer : le geste de cytoréduction chirurgicale, suivi de la chimio-hyperthermie intra-péritonéale proprement dite.

● **La cytoréduction chirurgicale :**

La chirurgie de cytoréduction consiste en l'exérèse des lésions macroscopiques, elle est réalisée par voie de laparotomie.

Dans un premier temps, le chirurgien réalise une exploration complète de la cavité abdominale et détermine l'étendue des lésions de carcinose selon l'index péritonéal de Sugarbaker (3).

Pour se faire, l'abdomen est divisé en 13 régions et un score allant de 0 à 3 selon la taille de l'implant tumoral est attribué à chacune d'elles pour un score maximal de 39 (Figure 1).

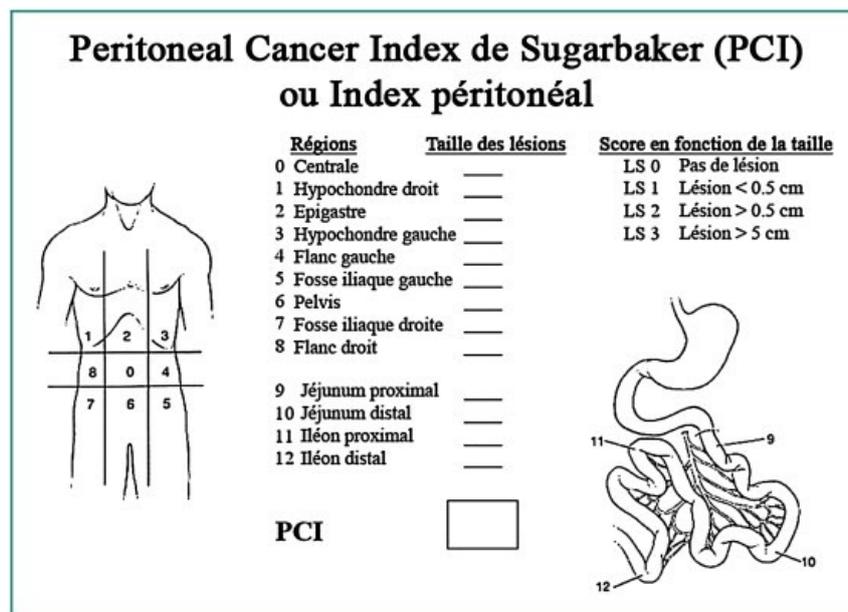


Figure 1: calcul de l'index péritonéal selon Sugarbaker

La cytoréduction chirurgicale doit ensuite être la plus complète possible puisque la pénétration tissulaire des molécules de chimiothérapie est estimée à quelques couches de cellules (4–6).

Le degré de pénétration tissulaire des différents agents anti-cancéreux est d'ailleurs détaillé par Ceelen (**figure 2**).

Table 1 | Properties of cytotoxic agents used during intraoperative or early postoperative intraperitoneal chemotherapy

Drug	Molecular weight (Daltons)	Intraperitoneal dose (mg/m ²)	Area under concentration-time curve ratio*	Drug penetration distance	Thermal enhancement
Alkylating agents					
Mitomycin C ⁸³	334.3	35	10–23.5	2 mm	+
Platinum compounds					
Cisplatin ⁸⁴	300.1	90–250	13–21	1–3 mm	+
Carboplatin ⁸⁵	371.3	350–800	1.9–5.3	0.5 mm	+
Oxaliplatin ⁸⁶	397.3	460	3.5	1–2 mm	+
Antimicrotubule agents					
Paclitaxel ⁸⁷	853.9	20–175	NA	More than 80 cell layers	Not studied
Docetaxel ⁸⁸	861.9	40–156	207	NA	+
Topoisomerase interactive agents					
Mitoxantrone ⁸⁹	517.4	28	15.2	5–6 cell layers	±
Doxorubicin ⁹⁰	543.5	60–75	162	4–6 cell layers	+
Antimetabolites					
5-Fluorouracil ⁹¹	130.1	650	NA	0.2 mm	-

*Only data referring to clinical studies with hyperthermic chemoperfusion + and – refer to observed (or not) thermal enhancement of efficacy. Abbreviation: NA, not available.

Figure 2: Propriétés des agents de chimiothérapie utilisés en intra-péritonéal (6)

Le score « Completeness of the Cancer Resection » (score CCR) permet d'évaluer la qualité de la résection :

- 0 : pas de résidu tumoral macroscopique
- 1 : pas de nodule tumoral macroscopique > 2,5 mm persistant
- 2 : nodule tumoral résiduel entre 2,5 mm et 5 cm
- 3 : nodule tumoral résiduel > 5 cm

La résection doit être classée CC0 ou CC1 pour autoriser la réalisation de la CHIP.

- **La CHIP :**

La procédure fait directement suite au geste de cytoréduction, ceci afin d'éviter que les cellules cancéreuses résiduelles ne soient « piégées » dans des adhérences post-opératoires (7,8).

La CHIP consiste en la réalisation d'un bain de chimiothérapie, chauffé à une température d'environ 42° dans la cavité abdominale du patient.

L'objectif de la chimiothérapie locale est d'obtenir une concentration élevée d'agent cytotoxique au contact direct des tissus, afin de traiter cette fois-ci la partie microscopique résiduelle de la pathologie.

Cette voie d'administration permet d'utiliser des concentrations 25 fois supérieures à celles atteintes par voie systémique (9), et la concentration du produit en périphérie de la tumeur s'avère être supérieure en comparaison à une chimiothérapie IV (10).

L'hyperthermie associée permet de potentialiser la cytotoxicité des produits utilisés (11–13).

La différence majeure entre la CHIP dite « ouverte » et la CHIP dite « fermée » tient à la méthode de réalisation du bain de chimiothérapie. Dans la CHIP « ouverte » ou technique du « Colisée » l'administration se fait au sein d'un abdomen restant ouvert tout au long de la procédure, tandis que dans la méthode « fermée », l'abdomen est suturé avant le début de l'administration de la chimiothérapie.

1.2. Les indications

Cette nouvelle approche thérapeutique, devenue gold standard dans certaines pathologies, s'est étendue à d'autres indications.

La CHIP a notamment fait l'objet d'une évaluation en 2003 par l'ANAES qui concluait à :

- Une validation de la technique dans trois indications : le traitement curatif du mésothéliome péritonéal malin et du pseudomyxome péritonéal, ainsi que le traitement curatif de la carcinose péritonéale d'origine colorectale.
- Des indications relevant de la recherche clinique : le traitement curatif des carcinoses péritonéales d'origine gastrique et ovarienne, et le traitement préventif des carcinoses péritonéales d'origine colorectale, gastrique et ovarienne.

Par ailleurs, dans le thésaurus national de cancérologie digestive de 2019 de la SNFGE, la CHIP fait partie de l'arsenal thérapeutique, sous certaines conditions, dans le traitement curatif des carcinoses péritonéales d'origine colorectale (14), gastrique (15) et ovarienne (16).

Plus récemment, la HAS dans une note de cadrage parue en avril 2020, a indiqué qu'elle a pour objectif d'évaluer, en se basant sur la littérature disponible, l'efficacité et la sécurité de l'acte de CHIP associée à une cytoréduction préalable, pour en définir les indications validées et celles non validées (2).

En parallèle, des études sont actuellement en cours et leurs résultats seront disponibles prochainement :

- GASTRICHIP qui évalue l'intérêt de la CHIP adjuvante à l'oxaliplatine dans le traitement curatif des cancers gastriques avancés.
- CHIPOR, une étude évaluant la CHIP dans le traitement du cancer de l'ovaire en récurrence.

2. Les agents cytotoxiques

2.1. Définition

Les cytotoxiques agissent en modifiant la prolifération de toutes les cellules en division de l'organisme, en intervenant sur la multiplication ou le cycle cellulaire, avec pour objectif l'inhibition de la prolifération des cellules tumorales.

Ces médicaments anti-cancéreux, qui touchent les cellules tumorales ainsi que les cellules saines, ont par conséquent une toxicité qui est bien connue.

2.2. La toxicité clinique

La toxicité aiguë des cytotoxiques est due le plus souvent à une exposition

importante directe et de courte durée. Cette exposition en lien à un défaut de protection il y a quelques années, peut encore se voir de nos jours en raison d'accident de manipulation.

Les effets d'une telle exposition sont locaux et se manifestent par des réactions au niveau cutané (rougeur, rash avec prurit voire des irritations pouvant aller jusqu'à la nécrose), au niveau des voies aériennes supérieures (ulcération de la muqueuse nasale, réactions asthmatiformes), au niveau digestif (nausées, vomissements, douleurs abdominales). Des symptômes plus généraux sont possibles avec une perte de cheveux, des céphalées, des vertiges (17).

La toxicité chronique des cytotoxiques se caractérise quant à elle par une exposition chronique répétée à des doses faibles de produit.

Les médicaments anti-cancéreux sont considérés comme des agents chimiques dangereux pouvant avoir des effets cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR). D'ailleurs, la plupart des cytotoxiques ont été classés par le centre international de recherche sur le cancer (CIRC) (**figure 3**) :

Tableau 1 Classification des médicaments anticancéreux (Dénomination commune internationale [DCI]) par le CIRC [70–73].

Groupe 1		Groupe 2A		Groupe 2B		Groupe 3	
DCI	Numéro CAS	DCI	Numéro CAS	DCI	Numéro CAS	DCI	Numéro CAS
Busulfan	55-98-1	Azacitidine	320-67-2	Amsacrine	51264-14-3	Actinomycine D	50-76-0
Chlornaphazine	494-03-1	BCNU (Bischlorethyl nitrourea) ou carmustine	154-93-8	Bléomycine	11056-06-7	5-Fluorouracile	51-21-8
Chlorambucil	305-03-3	CCNU (1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea) ou lomustine	13010-47-4	Dacarbazine	4342-03-4	Ifosfamide	3778-73-2
Cyclophosphamide	50-18-0	Chlorozotocine	54749-90-5	Daunorubicine	20830-81-3	6-Mercaptopurine	50-44-2
ECB (Etoposide)	3419-42-0 /	Chorméthine ou Mechlorethamine	51-75-2	Mitomycine C	50-07-7	Méthotrexate	59-05-2
-Cisplatine – Bleomycine)	15663-27-1 / 11056-06-7						
Etoposide	33419-42-0	Cisplatine	15663-27-1	Mitoxantrone	65271-80-9	Vinblastine	143-67-9
Melphalan	148-82-3	Doxorubicine	23214-92-8				
Methyl-CCNU (Semustine)	13909-09-6	N-éthyl-N-nitrosourea	759-73-9	Streptozocine	18883-66-4	Vincristine	2068-78-2
MOPP (Methylchlorethamine -oncovin - procarbazine prednisolone)	C014553000	N-méthyl-N-nitrosourea	684-93-5				
Tamoxifène	10540-29-1	Procarbazine	366-70-1				
Thiotepa	52-24-4	Teniposide	29767-20-2				
Threosulfan	299-75-2						
Trioxyde d'arsenic	1327-53-3						

Groupe 1 : cancérogènes pour l'homme ; groupe 2A : probablement cancérogènes pour l'homme ; groupe 2B : peut-être cancérogènes pour l'homme ; groupe 3 : inclassables quant à leur cancérogénicité pour l'homme.

Figure 3: Classification CIRC des médicaments anti-cancéreux (19)

3. Nouvelle technique : nouveau risque

Bien qu'il existe vraisemblablement une amélioration du pronostic de certaines pathologies pour lesquelles aucune mesure thérapeutique n'était alors disponible à l'exception d'une prise en charge palliative, cette technique va de pair avec de nouveaux risques au sein du bloc opératoire.

En effet, si l'utilisation des agents cytotoxiques est d'usage courant dans d'autres services de médecine (oncologie, hématologie, ...), son maniement demeure relativement récent en salle d'intervention chirurgicale.

D'un point de vue réglementaire, l'employeur est tenu de prendre les dispositions nécessaires de prévention et d'information afin de garantir la protection de ses employés (article L4121-1 du CT). Cette obligation d'évaluation des risques professionnels est basée sur les principes généraux de prévention tels que décrits dans l'article L4121-2 du CT.

Les médicaments anti-cancéreux sont classés comme agents chimiques dangereux conformément à l'article R4412-3 du CT.

Bien que les cytotoxiques, en tant que médicament, n'entrent pas dans la classification de l'Union européenne des produits CMR reprise dans le règlement CLP, l'employeur doit tenir compte des « propriétés dangereuses des agents chimiques » (article R4412-6) dans l'évaluation des risques, et pour le cas des médicaments anti-cancéreux, un risque CMR pour lequel des dispositions particulières s'appliquent.

Ainsi, l'employeur a dans l'obligation d'évaluer régulièrement les risques auxquels les salariés sont exposés (article R4412-61 et R4412-62), afin de proposer des mesures de prévention adaptées, en tenant compte de toutes les voies d'absorption possibles, y compris percutanée (article R4412-65).

4. Objectifs de l'étude

La fréquence de réalisation de la CHIP est donc en augmentation progressive notamment au sein du CHU de Lille, en lien avec une diversification des indications. Ce développement implique une utilisation croissante d'agents cytotoxiques et donc une augmentation du risque d'exposition du personnel hospitalier pour laquelle une évaluation ciblée est nécessaire et réglementaire.

Ce travail s'inscrit dans une démarche de prévention globale autour de la CHIP « ouverte » et « fermée », et fait suite à une sensibilisation collective des équipes et une information du CHSCT.

L'objectif principal est l'évaluation de l'exposition professionnelle aux agents cytotoxiques du personnel de bloc opératoire lors de la CHIP.

L'objectif secondaire est d'évaluer l'efficacité des équipements de protection individuelle et collective.

Matériels et Méthodes

L'étude s'insère dans la démarche d'évaluation des risques professionnels menée par le service de MTPH du CHU de Lille, préalable nécessaire au suivi médical des agents, et s'est déroulée au sein de l'hôpital Claude HURIEZ.

Ce travail se réfère aux recommandations de bonnes pratiques de la surveillance biologique des expositions professionnelles (SBEP) (18) et aux propositions concernant sa mise en œuvre (19).

1. Evaluation des risques

1.1. Identification des risques

Dans un premier temps, plusieurs études de poste ont été réalisées lors de CHIP « ouverte » et « fermée » (**annexes 1 et 2**).

Ces différentes études ont permis d'observer les méthodes de travail lors des interventions chirurgicales, d'identifier et évaluer les situations à risque d'exposition aux agents cytotoxiques, et d'apprécier les moyens de protection utilisés.

Grâce à ces analyses, nous avons déterminé différentes localisations d'intérêt pour les prélèvements de surface.

Nous avons pu également scinder le personnel intervenant dans le bloc opératoire en plusieurs « groupes d'exposition homogène » en fonction des différentes tâches exposantes aux agents cytotoxiques.

1.2. Evaluation de l'exposition

Afin de quantifier le degré d'exposition des agents aux médicaments anti-cancéreux lors de la CHIP au sein du CHU de Lille, nous avons contacté différents responsables.

Le nombre de procédures s'avère être en constante augmentation avec 4 CHIP réalisées en 2017, un total de 20 procédures en 2018, et 31 sur l'année 2019.

Nous nous sommes rapprochés de l'unité de reconstitution centralisée des cytotoxiques du CHU afin d'obtenir une estimation de la quantité de médicaments anti-cancéreux correspondant à un tel nombre de procédures. On observe qu'un total de 140 préparations ont été réalisées sur l'année 2019.

1.3. Documentation des dangers

Dans notre évaluation du risque nous avons souhaité réaliser une documentation précise du danger, et avons par conséquent entrepris une lecture attentive de la littérature.

Les médicaments anti-cancéreux les plus couramment utilisés lors de la CHIP sont la Mitomycine C, le Cisplatine, l'Oxaliplatine, la Doxorubicine, le Carboplatine, l'Irinotécan, la Gemcitabine ou encore le 5-fluorouracile (5-FU) (2).

Ils sont utilisés seuls, ou en association selon le protocole déterminé. La chimiothérapie administrée lors de la procédure dépend en majeure partie du type de lésion histologique.

Sugarbaker détaille par ailleurs les données pharmacologiques des agents cytotoxiques utilisés dans le cadre de la CHIP (20) (**annexe 3**).

La génotoxicité des cytotoxiques, soit la propriété d'un produit à induire une altération de l'ADN pouvant entraîner une mutation qui est l'étape initiale du développement du cancer, est bien documentée.

Cet excès de risque est retrouvé dans plusieurs études, par l'intermédiaire de tests de génotoxicité réalisés à partir de prélèvements biologiques de travailleurs exposés aux médicaments anti-cancéreux :

- Tests de mutagénicité des urines (21–23)
- Tests du comète (24–35)
- Tests des échanges entre chromatides sœurs (36–40)
- Tests des aberrations chromosomiques (28,40–48)
- Test du micronoyau (28,29,31,34,43,45,46,48–51)

Dans la littérature, nous ne retrouvons pas de données spécifiques concernant la toxicité des médicaments anti-cancéreux pris isolément chez les soignants.

Cependant, il existe des données sur la cancérogénicité et la reprotoxicité dans le cadre d'une exposition chronique des soignants aux cytotoxiques :

Morton retrouve dans son étude une augmentation de risque de leucémie chez le personnel de santé féminin, sans démontrer de manière formelle l'implication des

cytotoxiques (52). Cet excès de risque est confirmé dans l'étude réalisée par Skov (53).

Sessink constate une augmentation du risque de cancer de la vessie et de leucémie malgré les mesures de protection (54).

Sankila objective un excès de risque de certains cancers non spécifiques : foie, sein et leucémie (55).

Hansen observe une augmentation non significative des tumeurs hématopoïétiques, mais un excès de risque significatif de tumeurs cutanées (56).

L'étude de Ratner en 2010 met en évidence un sur-risque de cancer du sein chez les infirmières, avec une augmentation du risque de cancer du rectum chez les plus exposées (57).

La reprotoxicité des cytotoxiques a été plus largement étudiée :

En 1985, Selevan retrouve un excès de risque d'avortement spontané chez les infirmières exposées aux cytotoxiques lors du 1^{er} trimestre de grossesse (58).

Dranitsaris note dans une revue de littérature comportant 14 études avec méta-analyse, une augmentation du risque d'avortement spontané (59).

Une autre revue de la littérature réalisée par Quansah en 2010, conclut à un risque d'évènements indésirables pendant la grossesse plus important chez les femmes exposées, mais précise que ce risque s'avère moins significatif dans les études qualifiées de « bien conçues » (60).

En 2012, Lawson constate un excès de risque d'avortement spontané (61). En 2017 Elshaer montre une altération significative de la fertilité chez les infirmières et

pharmaciens exposés (62). En 2019, Nassan ne retrouve pas de baisse de la fertilité parmi le personnel exposé, mais explique ce résultat par le fait que la population étudiée porte régulièrement des équipements de protection individuelle (EPI) (63).

En 1997, Valanis dans une étude cas-témoin retrouve une baisse de la fertilité auto-déclarée chez les femmes exposées (64).

En 2007, Fransmann observe une baisse de la fertilité chez les infirmières exposées aux médicaments anti-cancéreux, avec une durée de conception plus longue et un bas poids de naissance (65).

2. Elaboration du plan d'action

2.1. Choix de la méthode et des prélèvements

Nous avons conclu qu'il était légitime de réaliser des prélèvements lors d'une CHIP « ouverte » et d'une CHIP « fermée », les deux procédures étant sensiblement différentes.

Nous avons décidé de réaliser des prélèvements de surface qui permettent d'identifier les sources et les modalités de contamination de l'environnement, voie importante d'une exposition percutanée (66–68).

L'objectif de ce travail étant d'évaluer l'exposition des agents, nous avons également décidé d'effectuer des prélèvements urinaires. En effet, la biométrie permet de

prendre en compte toutes les voies d'absorption, la biodisponibilité du produit, les équipements de protection individuelle.

L'association de ces prélèvements (urinaires et surfaciques) permet de plus, d'évaluer l'efficacité des moyens de prévention.

Au sein du CHU de Lille, les molécules les plus couramment utilisées lors de la CHIP sont la Mitomycine C, le Cisplatine et l'Oxaliplatine.

La Mitomycine C ne disposant pas d'indicateur biologique d'exposition validé ou de métabolite spécifique permettant la biométrie, notre choix s'est par conséquent orienté vers les sels de platine.

2.2. Choix du laboratoire et conditions de prélèvement

Le CHU de Lille ne proposant pas actuellement de dosage pour le platine et ses composés, notre choix s'est porté sur le service de pharmacologie – toxicologie et pharmacovigilance du CHU de Limoges, service référencé sur la plateforme BIOTOX.

Cette décision s'est faite après discussion auprès des toxicologues du CHU de Lille.

Concernant les conditions de prélèvement, le laboratoire du CHU de Limoges nous a transmis les consignes suivantes :

- Les échantillons de surface et urinaire doivent être conservés, lors du recueil et du transport, à une température recommandée de 4°C.

- Les prélèvements urinaires sont à effectuer dans un pot plastique sans conservateur, avec une quantité minimale de 10mL d'urine.

2.3. Rédaction de la FRMP

Une fiche de renseignements médicaux et professionnels a été remplie par les agents concernés par le prélèvement urinaire (**annexe 4**), elle permet d'approfondir les conditions relatives à l'exposition au produit et les paramètres liés à l'individu (19).

Cette fiche s'est inspirée du modèle proposé par Lepage et Al (19) et comporte plusieurs parties :

- une partie concernant le recueil et le transport de l'échantillon
- une partie portant sur les renseignements personnels
- une partie renseignant les tâches exposantes et les moyens de protection mis en place.

3. Prélèvements et analyse

3.1. Les interventions chirurgicales

Nous avons contacté les différents cadres des blocs opératoires de manière à prendre connaissance du planning des interventions prévues.

Nous avons réalisé nos prélèvements lors de deux interventions chirurgicales réalisées avec du Cisplatine.

Celles-ci se sont déroulées en Décembre 2019 et Février 2020 au sein de l'hôpital Claude HURIEZ du CHU de LILLE (**tableau 1**).

Tableau 1: Caractéristiques des interventions

Type de procédure	Indication	Molécule utilisée	Concentration
CHIP « fermée »	Carcinose péritonéale sur cancer colorectal	Cisplatine	50 mg/m ²
CHIP « ouverte »	Mésothéliome péritonéal	Cisplatine	50 mg/m ²

3.2. Techniques, horaires et lieux de prélèvements

- **Concernant les prélèvements surfaciques :**

Les prélèvements surfaciques en vue de l'analyse des molécules cytotoxiques ont été réalisés à l'aide d'un kit fourni par le laboratoire du CHU de Lille contenant un tube Falcon de 15mL et des compresses non tissées stériles de 5*5cm. Une quantité de 0,1mL d'eau pour préparations injectables (EPI) était disposée sur la compresse.

Une surface de 100 cm² (10*10cm) était ensuite essuyée en faisant des allers-retours de gauche à droite et de haut en bas jusqu'à ce que la surface soit dite sèche. Pour les surfaces le permettant (sol, appareil de CHIP), des gabarits à usage unique de 10*10cm étaient utilisés afin d'augmenter la reproductibilité.

La compresse était enfin insérée dans le tube Falcon.

Une paire de gants était utilisée par le préleveur, avec un changement de gants entre chaque prélèvement.

Nous avons convenu de procéder à la réalisation de prélèvements de surface à diverses étapes de la procédure (**tableau 2**) :

- Avant la réalisation de la CHIP :

Sur le sac contenant les seringues de chimiothérapie (n°1).

- Après la réalisation de la CHIP :

- Sur le sol de la salle d'opération, selon trois zones à risque d'exposition préalablement identifiées (n°2 n°3 n°4) (**annexe 5**).

- Sur l'écran de l'appareil de CHIP (n°5).

- Sur les gants externes du chirurgien et de l'IBODE (n°6 n°7). Les faces palmaires des gants droit et gauche étaient essuyées. Lors de la CHIP à ventre fermé, le prélèvement était réalisé après le retrait des drains et la réalisation des sutures. Lors de la CHIP à ventre ouvert, le prélèvement était réalisé après suture de la laparotomie.

- Sur les mains du chirurgien et de l'IBODE (n°8 n°9). Les faces palmaires des deux mains étaient essuyées immédiatement après les prélèvements des gants externes.

- Sur les chaussures ou sur-chaussures du chirurgien (n°10). L'essuyage était réalisé de manière bilatérale.

- Après intervention et nettoyage par l'AS :

- Sur le sol de la salle d'opération selon les mêmes zones (n°11 n°12 n°13).

- Sur l'écran de l'appareil de CHIP (n°14).

- Témoin :

Un prélèvement surfacique témoin a été réalisé dans le couloir des blocs opératoires.

Ce prélèvement n'a été réalisé qu'une unique fois (T).

Tableau 2: Récapitulatif des prélèvements surfaciques réalisés et codification

	Numéro prélèvement CHIP « fermée »	Numéro prélèvement CHIP « ouverte »
Témoin	T	
Sac de perfusion	1-F	1-O
Sol post-CHIP (zone 1)	2-F	2-O
Sol post-CHIP (zone 2)	3-F	3-O
Sol post-CHIP (zone 3)	4-F	4-O
Appareil de CHIP post-CHIP	5-F	5-O
Gants externe chirurgien	6-F	6-O
Gants externe IBODE	7-F	7-O
Mains chirurgien	8-F	8-O
Mains IBODE	9-F	9-O
Chaussures ou sur- chaussures chirurgien	10-F	10-O
Sol post-nettoyage (zone 1)	11-F	11-O
Sol post-nettoyage (zone 2)	12-F	12-O
Sol post-nettoyage (zone 3)	13-F	13-O
Appareil de CHIP post- nettoyage	14-F	14-O

● **Concernant les prélèvements urinaires :**

Chaque agent complétait la FRMP avec l'aide du préleveur, et les consignes relatives au bon recueil des urines étaient données.

Nous avons séparé le personnel en 4 groupes d'exposition homogène :

- le groupe chirurgical (chirurgien-interne)
- le groupe infirmier de bloc opératoire
- le groupe infirmier anesthésiste
- le groupe agent de surface

Au total, le groupe exposé retenu pour l'étude comprenait le chirurgien, l'IBODE, l'IADE et l'AS intervenant dans chacune des interventions, pour un total de 8 prélèvements.

Un groupe témoin a procédé également au recueil urinaire. Un agent du CHU de Lille a été sollicité le lendemain de chaque intervention pour un total de 2 prélèvements. Ces agents n'avaient aucune exposition antérieure d'ordre professionnel ou personnel aux sels de platine.

Les sels de platine atteignent un pic de concentration urinaire 10h après la fin de l'exposition (69). Les prélèvements urinaires du personnel de bloc opératoire exposé ont donc été recueillis sur les urines du lendemain matin suivant l'intervention, dans un pot stérile.

3.3. Techniques d'analyse du laboratoire

La limite de détection instrumentale du laboratoire était de 0,5 ng/L.

Pour l'analyse des lingettes, l'échantillon était incubé dans un volume de 10mL de HNO₃ 0,1M puis analysé. Le résultat était rendu en « ng/lingette ».

La limite de détection était de 1 ng/lingette, et la limite de quantification était de 2 ng/lingette.

Pour l'analyse des urines, une dilution simple dans une solution de HNO₃ 0,1M était effectuée au 1/5ème. Le résultat était rendu en « ng/L ».

La limite de détection de cette méthode était de 2,5 ng/L, et la limite de quantification de 10 ng/L.

Le dosage de platine était effectué grâce au matériel d'analyse Perkin-Elmer 350D, et une technique d'analyse ICP-MS .

Résultats

1. Caractéristiques des agents

Notre étude a permis de suivre deux interventions impliquant deux hommes et deux femmes pour la CHIP « fermée », trois hommes et une femme pour la CHIP « ouverte », pour un total de huit agents exposés.

Les FRMP remplies au décours des procédures ont permis d'analyser plus finement la population étudiée (**tableau 3**).

Concernant les agents intervenus lors de la CHIP « fermée », la médiane d'âge était de 34,5 ans (31 – 41) avec une ancienneté au poste de 8 ans. Ils ne présentaient pas d'onychophagie. Trois des agents ne déclaraient aucune intoxication tabagique et le dernier un tabagisme sevré. Il est à noter la notion d'une potentielle exposition extra-professionnelle chez l'un des agents due à la présence de prothèses mammaires.

D'un autre côté, la médiane d'âge des agents présents lors de la CHIP « ouverte » était de 38 ans (32 - 41), pour une ancienneté au poste de 5,1 années. Sur le plan de l'intoxication tabagique, un agent déclarait un tabagisme sevré, les trois autres ne mentionnaient aucune exposition au tabac. Un seul agent présentait une onychophagie au poste de travail. Aucune exposition extra-professionnelle n'était mise en évidence dans ce groupe.

Aucun des huit agents participants à l'étude ne s'alimentaient au poste de travail.

La médiane de fréquence de réalisation de la CHIP était identique pour les deux groupes (1 CHIP par mois).

Tableau 3: Caractéristiques de la population étudiée (données FRMP)

	CHIP fermée	CHIP ouverte	Total
Sexe (n, {%})			
Homme	2 {50}	3 {75}	5 {62,5}
Femme	2 {50}	1 {25}	3 {37,5}
Age en années			
Médiane	34,5	38	36
Ancienneté en années			
Médiane	8	5,1	6,5
Fréquence de réalisation de la CHIP par mois			
Médiane	1	1	1
Tabagisme (n, {%})			
Actif	0 {0}	0 {0}	0 {0}
Ex-fumeur	1 {25}	1 {25}	2 {25}
Non-fumeur	3 {75}	3 {75}	6 {75}
Alimentation au poste de travail (n, {%})			
Oui	0 {0}	0 {0}	0 {0}
Non	4 {100}	4 {100}	8 {100}
Onychophagie (n, {%})			
Oui	0 {0}	1 {25}	1 {12,5}
Non	4 {100}	3 {75}	7 {87,5}
Exposition extra-professionnelle (n, {%})			
Oui	1 {25}	0 {0}	1 {12,5}
Non	3 {75}	4 {100}	7 {87,5}

Nous avons également mis en évidence des différences entre les groupes d'exposition (**tableau 4**).

Ainsi, les infirmiers présents dans le bloc opératoire présentaient une plus grande expérience avec pour les IBODE une ancienneté au poste de 17 ans et 3,5 interventions par mois en moyenne, et pour les IADE une ancienneté de 11,5 années et en moyenne 1 procédure par mois. Les AS avaient 1,5 année d'ancienneté au poste avec une fréquence de participation à l'intervention non chiffrable devant une

variabilité trop importante de programmation. Les chirurgiens quant à eux, avaient l'ancienneté la plus faible avec 0,17 an et une moyenne de 0,5 procédure par mois.

Tableau 4: Caractéristiques par poste (données FRMP)

	Chirurgien	IBODE	IADE	AS
Sexe (n, {%})				
Homme	2 {100}	2 {100}	1 {50}	0 {0}
Femme	0	0	1 {50}	2 {100}
Age en années				
Moyenne	31,5	41	38	34,5
Expérience au poste en années				
Moyenne	0,17	17	11,5	1,5
Fréquence de réalisation de la CHIP par mois				
Moyenne	0,5	3,5	1	0

Enfin lors des interventions, nous avons relevé l'heure de début et de fin d'exposition aux médicaments anti-cancéreux pour chaque agent lors des deux procédures, nous permettant de calculer la durée de la tâche exposante par poste (**tableau 5**).

On retrouve que le temps d'exposition était en moyenne de 55 minutes chez les AS, et de 154 minutes pour le reste des agents.

Tableau 5: Durée d'exposition aux MAC par poste et par intervention (données FRMP)

	CHIP « fermée »				CHIP « ouverte »			
	Chirurgien	IBODE	IADE	AS	Chirurgien	IBODE	IADE	AS
Durée de la tâche exposante en minutes	130	130	130	50	165	185	185	60

2. Les équipements de protection individuelle

Le port d'équipements de protection individuelle est indispensable lors de telles interventions. Nous avons reporté les données présentes sur les FRMP des agents (données déclaratives) afin d'avoir une vision globale des EPI mis en œuvre **(tableau 6)**.

Sur le plan respiratoire les IBODE s'équipaient d'un masque type FFP2, tandis que le reste des agents portaient un simple masque chirurgical.

Concernant la protection cutanée des mains, les chirurgiens portaient deux paires de gants en latex à manches longues. Les IBODE quant à eux portaient une seule paire de gants en nitrile à manches longues, tout comme les IADE. Enfin les AS s'équipaient de deux paires de gants à manches longues, en latex pour l'une et en nitrile pour l'autre.

Tous les agents étaient munis d'une sur-blouse, d'une casaque chirurgicale renforcée pour les chirurgiens, et d'une charlotte de protection.

Le port de lunettes de protection n'était pas systématique (3 agents sur 8).

Tableau 6: Equipements de protection individuelle portés par les agents (données FRMP)

		CHIP fermée				CHIP ouverte			
		Chirurgical	IBODE	IADE	AS	Chirurgical	IBODE	IADE	AS
Masque	Chir.	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui
	FFP2	non	oui	non	non	non	oui	non	non
Gants		oui							
	Double paires	Double paires	Une paire	Une paire	Double paires	Double paires	Une paire	Une paire	Double paires
	Latex	Latex	Nitrile	Nitrile	Nitrile	Latex	Nitrile	Nitrile	Latex
	Manches longues								
Sur-blouse		oui*	oui	oui	oui	oui*	oui	oui	oui
Charlotte		oui							
Lunettes		non	oui	non	oui	parfois	oui	non	non

Chir. : chirurgical
 * casaque chirurgicale renforcée

3. Les prélèvements surfaciques

Notre étude comptabilisait un total de 29 prélèvements surfaciques (**tableaux 7 et 8**).

Les prélèvements réalisés sur les poches contenant les médicaments anti-cancéreux en amont de l'administration de la chimiothérapie mettaient en évidence une contamination à hauteur de 15 ng/lingette lors de la CHIP « fermée » et une concentration non détectable lors de la CHIP « ouverte ».

Nous avons retrouvé des résultats positifs sur le sol après la chimiothérapie avec un profil de contamination similaire entre les deux procédures. En effet la contamination la plus importante était atteinte au poste de l'IBODE (zone 2) avec une concentration de 56,8 ng/lingette et 255 ng/lingette respectivement lors de la CHIP « ouverte » et « fermée ». Les prélèvements de sol réalisés au pied du chirurgien (zone 1) étaient également positifs avec une concentration retrouvée de 15,3 ng/lingette (CHIP « ouverte ») et 165 ng/lingette (CHIP « fermée »). Le plus bas niveau de contamination se situait en dehors des zones à exposition potentielle (zone 3) avec une concentration de 160 ng/lingette lors de la CHIP « fermée », et une valeur non détectable en CHIP « ouverte ».

Après nettoyage du bloc opératoire par les AS, on notait la présence d'une contamination environnementale résiduelle pour les deux interventions :

- En CHIP « fermée » : 125, 190 et 190 ng/lingette respectivement pour les zones 1, 2 et 3.
- En CHIP « ouverte » : 20,7, 8,9 et 2,9 ng/lingette respectivement pour les zones 1, 2 et 3.

Concernant les prélèvements réalisés sur les gants des chirurgiens, nous avons objectivé une contamination à la fin des deux blocs opératoires avec une concentration de 1950 ng/lingette lors de la CHIP « fermée », et 6,95 ng/lingette lors de la CHIP « ouverte ». Les prélèvements réalisés sur les mains étaient cependant rassurants avec une concentration non détectable de sels de platine dans les deux cas.

Même profil concernant les IBODE, avec une contamination des gants externes à 140 ng/lingette en CHIP « fermée », et une concentration détectée mais sous la limite de quantification lors de la CHIP « ouverte ». Les prélèvements des mains des deux agents étaient, quant à eux, sous la limite de détection.

Par ailleurs, les prélèvements effectués sur les chaussures des chirurgiens étaient positifs avec des concentrations retrouvées de 1895 et 12,1 ng/lingette respectivement lors de la CHIP « fermée » et « ouverte ».

Concernant les prélèvements issus de l'appareil de CHIP, nous avons retrouvé une contamination lors de la CHIP « fermée » à 420 ng/lingette, persistante après nettoyage avec une concentration de 175 ng/lingette.

A contrario lors de la CHIP « ouverte », les prélèvements sur l'appareil de CHIP retrouvaient des concentrations non détectables avant et après nettoyage.

Enfin, le prélèvement de surface « témoin » effectué dans le couloir situé en dehors des salles opératoires s'est révélé négatif.

Tableau 7: Résultats des prélèvements surfaciques lors de la CHIP « ouverte »

Moment du prélèvement	Zone de prélèvement	Dosage Platine (ng/lingette)
Pré-CHIP	Sac de perfusion	< LOD
Post-CHIP	Sol (zone 1)	15,3
	Sol (zone 2)	56,8
	Sol (zone 3)	< LOD
	Appareil de CHIP	< LOD
	Gants externe chirurgien	6,95
	Gants externe IBODE	LOD < C < LOQ
	Mains chirurgien	< LOD
	Mains IBODE	< LOD
Post-Nettoyage	Chaussures ou sur-chaussures du chirurgien	12,1
	Sol (zone 1)	20,7
	Sol (zone 2)	8,9
	Sol (zone 3)	2,9
	Appareil de CHIP	< LOD
LOD (limite de détection) = 1 ng/lingette		
LOQ (limite de quantification) = 2 ng/lingette		

Tableau 8: Résultats des prélèvements surfaciques lors de la CHIP « fermée »

Moment du prélèvement	Zone de prélèvement	Dosage Platine (ng/lingette)
Pré-CHIP	Sac de perfusion	15
Post-CHIP	Sol (zone 1)	165
	Sol (zone 2)	255
	Sol (zone 3)	160
	Appareil de CHIP	420
	Gants externe chirurgien	1950
	Gants externe IBODE	140
	Mains chirurgien	< LOD
	Mains IBODE	< LOD
	Chaussures ou sur-chaussures du chirurgien	1895
Post-Nettoyage	Sol (zone 1)	125
	Sol (zone 2)	190
	Sol (zone 3)	190
	Appareil de CHIP	175
LOD (limite de détection) = 1 ng/lingette		
LOQ (limite de quantification) = 2 ng/lingette		

4. Les prélèvements urinaires

Concernant la biométrie urinaire, le platine n'était quantifiable pour aucun des échantillons prélevés (**tableau 9**).

Il s'avérait de plus, non détectable dans les urines du chirurgien, l'IBODE et l'IADE ayant pratiqué la CHIP « ouverte », ainsi que dans l'un des échantillons contrôles.

Tableau 9: Résultats des prélèvements urinaires

Groupe	Poste de l'agent	Dosage Platine urinaire (ng/L)
Contrôle	Interne du CHU de Lille	LOD < C < LOQ
	Interne du CHU de Lille	C < LOD
CHIP « fermée »	Chirurgien	LOD < C < LOQ
	IBODE	LOD < C < LOQ
	IADE	LOD < C < LOQ
	AS	LOD < C < LOQ
CHIP « ouverte »	Chirurgien	C < LOD
	IBODE	C < LOD
	IADE	C < LOD
	AS	LOD < C < LOQ

LOD (limite de détection) = 2,5 ng/L
LOQ (limite de quantification) = 10 ng/L

Discussion

1. Discussion de la méthode

Notre travail s'inscrit dans une démarche d'évaluation des risques professionnels lors de la chimio-hyperthermie intra-péritonéale. Nous avons réalisé une étude descriptive unicentrique au sein de l'hôpital Claude HURIEZ du CHU de Lille.

Elle comporte certaines limites méthodologiques :

Nous n'avons effectué des prélèvements que lors de deux interventions chirurgicales. La procédure de la CHIP (étapes chirurgicales, méthode d'administration des cytotoxiques, ...) étant sensiblement comparable, il peut toutefois exister des différences de pratique entre les équipes, et il aurait été intéressant d'évaluer un nombre plus important d'interventions. Nous avons été limité par le coût des analyses, et le contexte épidémique avec la crise sanitaire du COVID-19. D'autre part, nos résultats étaient concordants avec ceux observés dans la littérature, et l'objectif du travail était avant tout de procéder, non pas à une analyse exhaustive, mais à une évaluation ponctuelle sur échantillon dans le but de mettre en évidence d'éventuelles pistes d'améliorations en matière de prévention, et évaluer les EPI mis en œuvre.

Le choix de ne pas réaliser de prélèvements atmosphériques a été guidé par un questionnement auprès de l'INRS et par les études présentes dans la littérature. Tout d'abord, car les données sont variables et cela en lien avec de nombreuses modalités de prélèvement (support de prélèvement, débit de pompe, durée de prélèvement) et d'analyses (19). Bien que l'évaporation des agents cytotoxiques apparaît comme possible (70), la majeure partie des études ne détectent pas de contamination atmosphérique. Nygren a exploré l'exposition d'infirmières s'occupant de patients recevant une chimiothérapie par Cisplatine (71). Il retrouve un niveau accru de platine dans le sang du personnel, mais aucune élévation au niveau atmosphérique. Connor ne met pas en évidence de vaporisation d'agents cytotoxiques à une température d'utilisation de 37°C (72). Guerbet a de son côté testé la vaporisation d'Oxaliplatine lors de son utilisation à des concentrations, des températures et des durées variables et ne retrouve de vaporisation dans aucune de ces situations (73). Ces résultats d'expérience sont confirmés en pratique dans plusieurs études réalisées sur le terrain, où les prélèvements atmosphériques lors d'interventions chirurgicales se sont avérés négatifs ou comparables aux concentrations retrouvées en milieu urbain (74–78).

La métrologie atmosphérique nécessiterait une standardisation des méthodes de prélèvement afin de la rendre accessible en pratique courante.

Ce problème de manque d'harmonisation et de standardisation se retrouve également pour les prélèvements de surface pour lesquels, à ce jour, il n'existe aucun consensus quant à la technique de prélèvement. L'INRS a d'ailleurs publié récemment un protocole pour la mise au point et la validation des méthodes de prélèvement et d'analyse des substances chimiques présentes sur les surfaces de

travail, guide à destination des laboratoires souhaitant développer ses propres méthodes (79).

Nos prélèvements ont été réalisés pour notre part à l'aide de compresses non tissées stériles de 5*5cm imbibées d'une quantité de 0,1mL d'EPPI, technique déjà employée par le passé pour l'évaluation de l'exposition professionnelle aux cytotoxiques au sein du CHU de Lille (80). Caneparo a préféré l'utilisation de compresses de gaz en coton 6*6cm imprégné de 2-propanolol, avec une extraction dans 100mL de 2-propanolol puis une dilution dans de l'eau distillée (75). D'autres supports ont été décrits comme l'utilisation de Linget'Anios ou de lingettes en coton avec une extraction dans l'acide nitrique (74,76), l'utilisation de filtres (81), ou encore de lingettes imprégnées d'eau (82).

Notre surface de prélèvement était un gabarit de 10*10 cm, car celle-ci semble faire consensus (83). Mais d'autres études ont préféré d'autres tailles de prélèvement avec des zones de 20*20cm (81), voire 30*30cm (74,76).

Concernant les prélèvements réalisés sur les gants, les faces palmaires des deux gants étaient essuyées. En revanche, dans l'étude de Caneparo les gants étaient entièrement prélevés pour l'analyse (75). D'autres études ont privilégié le rinçage des gants avec de l'acide nitrique (74,76).

Enfin, nous avons prélevé la face palmaire des deux mains pour les prélèvements cutanés, tandis que d'autres études ne prélevaient que sur la main dominante (75), ou encore en essuyant les faces palmaires, dorsales et interdigitales (74).

Nous pouvons nous demander si notre méthode était suffisante pour évaluer de manière optimale la contamination environnementale.

Le même questionnaire porte sur les prélèvements urinaires. Nos échantillons étaient prélevés le matin suivant la procédure soit dans un délai de 10 à 12 heures après la fin de la tâche exposante, en accord avec les données disponibles sur la base toxicologique BIOTOX qui indique que le pic d'excrétion est atteint 10 heures après l'exposition. Ce délai de prélèvement est retrouvé dans d'autres études (74,84). Dans une autre étude, l'échantillon a été prélevé immédiatement après la procédure puis 24 heures après l'intervention (75). D'autres encore ont préféré réaliser l'analyse sur un prélèvement des urines de 24 heures (82). Rodier et al évoquent même que le fait de prélever un échantillon des urines des 24 heures durant 5 jours consécutifs permet d'obtenir uniquement 40 % de la dose absorbée (85).

Pour des raisons pratiques et d'acceptabilité pour les agents participants à l'étude, nous avons décidé de réaliser un prélèvement urinaire unique avec un échantillon prélevé lors du pic d'excrétion afin de maximiser les chances d'objectiver une contamination.

2. Discussion des résultats

Notre étude a évalué les caractéristiques des agents intervenants lors de la CHIP. Il s'agit d'une population jeune en âge de procréer, avec une moyenne d'âge de 36 ans. L'un des éléments notables de ce travail est d'avoir relevé l'expérience de chacun vis-à-vis de la CHIP grâce à la FRMP, par l'intermédiaire du nombre d'années d'ancienneté au poste et de la fréquence de participation aux interventions. Cette notion n'est en effet pas retrouvée dans les autres études portant sur la CHIP. On met en évidence une expérience plus importante chez les infirmiers du bloc opératoire (IBODE et IADE). Par ailleurs le groupe des chirurgiens, agents vraisemblablement les plus exposés lors de l'opération, n'ont qu'une expérience relativement récente avec les médicaments anti-cancéreux. Toutefois, nos effectifs étant faibles, nous ne pouvons mettre en exergue que des tendances pour lesquelles une enquête plus approfondie serait nécessaire pour pouvoir dégager de réelles conclusions.

Parmi les AS, il faut noter que l'une des deux agents, s'agissant d'une AS du pool, ne disposait d'aucune expérience antérieure avec la CHIP, mais avait connaissance des mesures de protection individuelle à prendre vis-à-vis des cytotoxiques de part son activité dans d'autres services où l'utilisation de ces thérapeutiques est d'usage courant (Hématologie). L'autre AS ne participait au nettoyage post-CHIP que de manière exceptionnelle, expliquant une fréquence nulle de réalisation de la CHIP par mois dans ce sous-groupe.

Concernant la formation préalable à la réalisation de la CHIP, les IBODE sont formés spécifiquement par le fabricant de la machine de CHIP à l'utilisation de l'appareil, avec une sensibilisation aux risques associés et aux moyens de prévention à mettre

en oeuvre. Pour les autres agents participant à la CHIP (chirurgien, IADE, AS), ils étaient sensibilisés et formés par le médecin de prévention du service de MTPH responsable du secteur, autant sur les risques liés à la manipulation de la chimiothérapie, que sur le port des EPI requis.

L'étude d'une population jeune et relativement inexpérimentée permet d'appréhender l'efficacité de cette formation inhérente à l'utilisation des médicaments anti-cancéreux, et l'information sur les moyens de prévention à appliquer.

Sur ce dernier point, il existe une évidente disparité au sein des différentes équipes chirurgicales. Cette variabilité serait due à un manque de recommandations à l'heure actuelle au niveau européen. Une partie des équipes s'orienterait par conséquent vers les recommandations de la NIOSH concernant la manipulation des cytotoxiques (86). Une enquête de 2015 a exploré les méthodes de fonctionnement et d'organisation d'équipes françaises pratiquant la CHIP par l'intermédiaire d'un questionnaire, et a permis de mettre en évidence une variation considérable des équipements de protection individuelle (87). Parmi les résultats notables, 63,6 % déclaraient porter une double paire de gants et seulement 33,3 % changeaient de paire toutes les 30 minutes. La matière utilisée était majoritairement le latex (87,9%), puis le néoprène (9%). Sur le plan respiratoire, 39,4 % étaient équipés de masque type FFP1, 42,4 % de masque de type FFP2, et 18,2 % de masque de type FFP3. La moitié des répondants déclarait porter des sur-chaussures (51,5%). Dans ce contexte, une standardisation des protocoles serait bénéfique et certains auteurs ont émis des recommandations de bonne pratique concernant la sécurité des agents intervenant lors de la CHIP (88–90). Ainsi, le port d'une sur-blouse à manches longues et serrées, d'une double paire de gants en nitrile, en latex ou en néoprène

avec un changement toutes les 30 minutes, des lunettes de protection, et de sur-chaussures est préconisé.

Les protocoles rédigés par le service de MTPH du CHU de Lille décrivent entre autres les EPI à porter lors des tâches exposantes aux agents cytotoxiques, et respectent globalement ces recommandations (**annexes 6 et 7**). Ces protocoles préconisent le port d'une casaque de chirurgie renforcée, d'un masque de type FFP3, d'une double paire de gants stériles non poudrés en nitrile, de lunettes de protection ainsi que de sur-chaussures imperméables et d'une coiffe à usage unique pour les chirurgiens lors de la phase d'administration. Pour les autres agents, l'équipement comporterait une sur-blouse imperméable à manches longues et fermeture dorsale avec poignets resserrés, un masque de type FFP2, une double paire de gants non stériles en nitrile, des lunettes de protection, des sur-chaussures imperméables et une coiffe à usage unique.

Concernant les agents participant à cette étude, une insuffisance dans le port des équipements de protection individuelle a été mise en évidence. Seulement 3 agents sur 8 étaient systématiquement équipés de lunettes de protection. Les IBODE et les IADE n'étaient équipés que d'une simple paire de gants en nitrile, alors même que des études ont prouvé le bénéfice du port d'une double paire de gants dont la matière peut être en latex, en néoprène ou en nitrile (91,92), avec un changement toutes les 30 minutes pour prévenir le risque d'exposition percutanée. Capron a par ailleurs démontré l'efficacité de ces mesures lors d'une activité à une température de 43° (93) De plus, l'étude réalisée lors d'une CHIP « semi-ouverte » a objectivé une contamination de la face interne des gants externes (75) démontrant ainsi l'intérêt d'une double paire de gants pour une protection efficace. Enfin, le port du masque de type FFP2 et FFP3 n'était pas systématique, cela en contradiction avec les

protocoles de prévention des agents manipulant des cytotoxiques prévus par le service, néanmoins la nécessité de la mise en œuvre de cette protection respiratoire reste débattue (88).

Le port des équipements de protection individuelle est d'autant plus important que les résultats de nos prélèvements surfaciques confirment le caractère exposant de la CHIP aux agents cytotoxiques, qu'elle soit réalisée à ventre ouvert ou à ventre fermé. La cartographie de la contamination environnementale au sein du bloc correspond aux résultats des études antérieures (74,76,81,82). Une comparaison entre les niveaux de contamination est cependant impossible devant des modalités différentes de prélèvement et d'analyse.

Cette exposition potentielle peut se faire dès l'entrée du bloc par l'intermédiaire du sac de perfusion contenant les agents cytotoxiques, ce dernier étant préparé en amont au niveau de la pharmacie centrale du CHU, et qui peut s'avérer être contaminé. Ce danger « caché » peut être à l'origine d'une exposition percutanée des agents manutentionnant les sacs sans protection, non conscients de cette contamination résiduelle avant le début de la procédure. Ce risque était déjà retrouvé dans une étude réalisée dans deux hôpitaux français (74), mettant en évidence le besoin de porter des gants lors du transport des médicaments anti-cancéreux.

D'autre part à la fin de l'intervention, le sol du bloc opératoire se révèle contaminé avec une concentration plus importante au poste occupé par l'IBODE, lieu d'administration de la chimiothérapie dans le circuit fermé. Ce résultat met en évidence le caractère exposant de cette tâche, avec un risque d'écoulement ou de

projection malgré l'utilisation de système clos et sans aiguille. Le moindre niveau de contamination du sol au poste du chirurgien pourrait également s'expliquer par l'installation d'un drap semi-perméable installé au pied de la table d'opération faisant partie intégrante des équipements de protection collective recommandée lors de la CHIP (88).

Nous observons une nette différence entre le niveau de contamination des surfaces entre la CHIP « fermée » où l'on retrouve des concentrations plus importantes par rapport à la CHIP « ouverte ». Cette différence semble contraire aux attentes. En effet, la CHIP « ouverte » est communément décrite comme plus exposante en raison d'un risque accru de projection (94), avec qui plus est lors de notre étude, un temps d'exposition aux médicaments anti-cancéreux plus long lors de l'intervention (**tableau 5**). La moindre contamination de l'appareil de CHIP et sur le sol au poste de l'IBODE (zone 2) lors de la CHIP « ouverte » peut être expliquée par l'utilisation pour l'administration de la chimiothérapie de poches de perfusion d'agents cytotoxiques et non par l'intermédiaire de seringues d'injection. Cette notion a déjà été relevée dans une précédente étude qui évaluait la contamination des surfaces du bloc opératoire lors de 19 procédures utilisant l'Oxaliplatine ou le Cisplatine dans 6 hôpitaux en Allemagne (81), où il existait une hausse de la contamination surfacique lors de l'administration de la chimiothérapie par l'intermédiaire de seringues. De plus, la majoration de la perception du risque lors de la CHIP « ouverte », le risque étant plus « visible » lors de cette technique, pourrait modifier le comportement des agents et diminuer ainsi les projections de produit au sein du bloc opératoire (95). Il faut cependant garder à l'esprit que nos prélèvements n'ont eu lieu que lors d'une intervention à ventre ouvert et une intervention à ventre fermé, et que par conséquent, il est difficile d'en faire des conclusions définitives et

d'autres campagnes de prélèvements seraient intéressantes pour confirmer ces hypothèses.

La contamination des gants externes du chirurgien à un niveau élevé, dont la voie probable de contamination est l'ablation des drains et la suture des plaies, démontre le haut risque d'exposition de ces agents.

Les échantillons provenant des mains des agents (chirurgien et IBODE) s'avèrent négatifs dans les deux interventions. Cela confirme l'efficacité de la protection apportée par le port des gants, et l'absence de contamination physique lors de leur retrait, action qui peut se révéler potentiellement à risque pour les agents.

La contamination des chaussures du chirurgien, probablement en lien avec des éclaboussures advenues lors de la CHIP, représente un risque de dissémination à l'extérieur de la salle d'opération. Le port de sur-chaussures imperméables à usage unique semble primordiale pour limiter cette diffusion, ce qui ne semble pas être le cas à l'heure actuelle.

La contamination résiduelle des sols et de l'appareil de CHIP pose la question de l'efficacité des méthodes de nettoyage, question qui se retrouve dans plusieurs études. Cela est d'autant plus important dans le cas de l'appareil de CHIP qui se trouve être stocké dans un autre local après la procédure, sans affichage quelconque, pouvant mettre en danger d'autres agents non équipés pour le manipuler (81). L'appareil étant équipé d'une housse de protection avant sa sortie de la salle d'opération, le risque se retrouve diminué au CHU de Lille, mais une information sur la possibilité d'une exposition aux médicaments anti-cancéreux

devrait être réalisée auprès de tous les agents pouvant se rendre dans ce local de stockage. Par ailleurs, Ndaw et al ont mis en évidence une amélioration significative du niveau de contamination surfacique de l'appareil de PIPAC trois mois après une modification des pratiques de nettoyage (82). Cette importance concernant la qualité du nettoyage avait déjà été émise par Schierl en 2012 (81).

Devant l'ensemble de ces résultats en faveur d'une contamination globale de l'environnement de travail, les recommandations concernant le port des EPI devraient s'appliquer à toute l'équipe intervenant lors de la CHIP. De plus, les méthodes de nettoyage pourraient être étudiées plus en détail afin de diminuer le risque d'exposition collatéral due à une contamination résiduelle de l'appareil et/ou du sol.

Les résultats des échantillons urinaires retrouvent des concentrations similaires aux concentrations obtenues lors d'une enquête réalisée dans la population générale en Allemagne (96), et en-dessous de la valeur de référence de la population générale en Belgique (97), tout cela en accord avec les résultats de la littérature (76). Cela semble en faveur d'une efficacité des moyens de protection mis en place lors de la procédure, mais il faut garder à l'esprit les limites techniques de l'analyse urinaire. Des concentrations non quantifiables peuvent être rassurantes, mais nous pouvons nous interroger sur la limite de quantification proposée par le laboratoire.

De plus, il n'existe pas de valeur limite concernant les agents cytotoxiques, mais cela ne doit pas faire perdre de vue que les médicaments anti-cancéreux, ayant une toxicité avérée s'apparentant aux agents CMR, ne possèdent pas de dose seuil pour l'apparition de potentiels effets à long terme. Si les principes généraux de prévention incitent à « éviter les risques » ou encore à « remplacer ce qui est

dangereux par ce qui n'est pas dangereux ou par ce qui est moins dangereux » (article L4121-2 du CT), cela semble difficilement réalisable dans le milieu de soin. En effet la substitution du médicament n'est pas possible. Dans le cadre de la prévention, c'est donc le principe ALARA (As Low As Reasonably Achievable) qui s'applique compte tenu du risque CMR. Ce principe est défini par la mise en œuvre de tous les moyens disponibles pour diminuer au maximum le risque.

La surveillance biologique des expositions professionnelles dans le cadre de l'utilisation des médicaments anti-cancéreux ne peut à ce jour être réalisée en pratique courante (74). Mais la biométrie reste intéressante lors d'un accident d'exposition. L'équipe de toxicologie du CHU Lille souhaite d'ailleurs développer leur propre technique d'analyse des sels de platine, et cela pourrait faciliter la logistique pour d'éventuelles mesures ultérieures.

Enfin, le risque lié à l'utilisation d'agents cytotoxiques lors de la CHIP ne doit pas occulter les autres risques présents au sein du bloc opératoire. Notamment l'exposition aux fumées chirurgicales produites lors de l'électro-cautérisation, qui contiennent des particules ultrafines telles que du benzène, du toluène et des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) (98). La péritonectomie réalisée lors du geste de cytoréduction chirurgicale est fortement pourvoyeuse de ces fumées (99), et l'utilisation d'un évacuateur de fumée ainsi que la bonne ventilation du bloc opératoire apparaissent comme indispensables (88).

Conclusion

La chimio-hyperthermie intra-péritonéale apparaît comme une approche thérapeutique primordiale dans le cadre de certaines pathologies pour lesquelles une prise en charge uniquement palliative n'était jusqu'à présent proposée. Cette procédure implique de nouveaux risques au sein du bloc opératoire dont une évaluation précise est nécessaire.

Notre étude confirme que la CHIP entraîne une contamination environnementale en agents cytotoxiques, et démontre donc la nécessité de mettre en œuvre les moyens de prévention adaptés à ce risque.

Par ailleurs, la surveillance biométriologique se révèle rassurante avec une concentration en sels de platine non quantifiable dans les prélèvements urinaires, démontrant l'absence de contamination interne des différents agents.

Ces données sont donc en faveur d'une prévention efficace des risques de contamination du personnel hospitalier du CHU de Lille intervenant lors de ces interventions.

Annexes

Annexe 1 : étude de poste de la CHIP « ouverte »

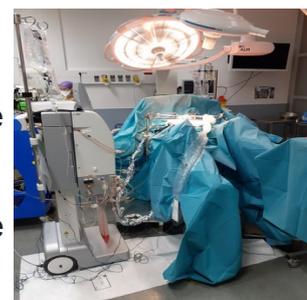
- **Généralités :**

La **Chimiothérapie Hyperthermique Intra-Péritonéale (CHIP) à ventre ouvert** consiste en la réalisation d'un bain de chimiothérapie chauffé dans la cavité abdominale du patient, faisant directement suite à une chirurgie de cytoréduction la plus complète possible (traitement des lésions macroscopiques) par voie de laparotomie. Elle est à différencier de la CHIP à ventre fermé, car l'agent cytostatique est dans cette procédure mis en circulation avant la fermeture de la laparotomie.

L'objectif est d'obtenir une concentration élevée d'agent cytostatique au contact direct des tissus, afin de traiter la partie microscopique de la pathologie.

Le bain de chimiothérapie est monté à une température d'environ 42° afin de potentialiser la pénétration et la cytotoxicité des produits utilisés.

Les agents cytostatiques utilisés au CHU de Lille sont généralement la Mitomycine C, le Cisplatine ou l'Oxaliplatine. Le choix de la molécule se fait selon le type de lésion histologique.



- **Effectifs :**

Personnel formé à la réalisation de la CHIP : 6 infirmiers de bloc opératoire (IBODE) sont formés à l'utilisation de l'appareil de CHIP.

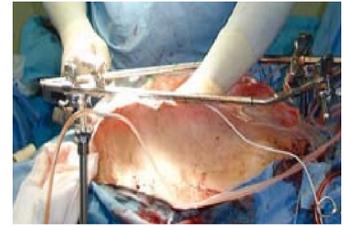
Personnel présent ou intervenant dans le bloc opératoire lors de la chirurgie :

- 1 chirurgien
- 1 interne en chirurgie
- 1 IBODE
- 1 infirmière anesthésiste (IADE)
- 1 médecin anesthésiste
- 1 agent de service (AS)

- **Procédure :**

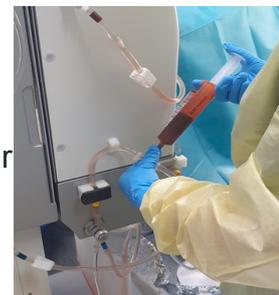
- L'appareil de CHIP est installé à l'intérieur du bloc opératoire le jour de l'intervention.

- Après l'étape chirurgicale de cytoréduction, 3 drains d'entrée et 2 drains de sortie sont mis en place. Quatre capteurs thermiques sont également disposés afin de monitorer la température intra-abdominale. Les parois de la laparotomie sont tractés pour former un « colisée ».



- Après cette étape, le chirurgien, l'IBODE et l'IADE restent seuls à l'intérieur de la salle d'opération durant toute la durée de la CHIP.
- L'appareil de CHIP est allumé, du sérum glucosé 5% (G5 %) est introduit dans la machine puis monté à une température de 42°. Lorsque cette température est atteinte, les différents drains mis en place dans la cavité péritonéale du patient sont reliés à la machine. Le G5 % est alors mis en circulation dans la cavité abdominale du patient afin de la réchauffer jusqu'à une température approximative de 42°.

- Lorsque la température est atteinte, l'agent cytotatique est injecté par l'IBODE dans le circuit par l'intermédiaire d'une ou plusieurs seringues préalablement préparées par l'URCC. (Le produit est livré dans le service le matin de l'intervention, réceptionné par le/la cadre du service.)

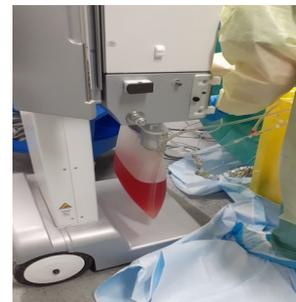


- Le volume perfusé est indexé sur la surface corporelle du patient

- L'agent cytotatique circule ensuite en circuit fermé pendant une durée déterminée, variable selon la molécule utilisée et le protocole. Le chirurgien peut alors faire diffuser manuellement l'agent cytotatique au sein de la cavité.



- Lorsque le protocole est terminé, tout le liquide mis en circulation est aspiré par l'appareil de CHIP dans une poche de récupération. Le chirurgien réalise l'ablation des drains et sondes de température, puis referme la laparotomie. Un drain de Blake est laissé en place au sein de la cavité abdominale pour le drainage post-opératoire.



- Les circuits (drains et capteurs thermiques) sont à usage unique, l'IBODE désadapte ces derniers de l'appareil de



CHIP puis les place dans un container DASRI adapté. L'appareil est ensuite nettoyé en surface par l'IBODE à l'aide de lingettes ANIOS. Une housse de protection est remise sur l'appareil.

Les champs opératoire, protection de sol et autres déchets en contact avec l'agent cytostatique (EPI, ...) sont également jetés dans le container DASRI.

- La toilette post-opératoire du patient est faite par le chirurgien, l'interne ou l'IBODE.
- Le patient est ensuite réveillé et emmené en salle de réveil. L'AS peut alors prendre en charge le container DASRI. L'AS récupère également tous les instruments chirurgicaux considérés comme contaminés par l'agent cytostatique. Ces derniers bénéficieront d'un double nettoyage spécifique.
- L'AS peut enfin nettoyer la salle d'opération. Cette étape consiste en un double nettoyage réalisé de manière centripète.

• **Eléments de protection collective :**

- Signalisation sur la porte d'entrée du bloc de la réalisation de la CHIP.
- Protection du sol autour du patient par des protections absorbantes d'un côté et imperméable de l'autre.
- Exclusion des femmes enceintes et allaitantes.

• **Equipements de protection individuelle recommandée :**

- Par l'IBODE et l'AS lors d'une activité exposante :
 - Sur-chaussures renforcées
 - Double paire de gants, non stériles
 - Coiffe
 - Sur-blouse imperméable à manches longues et poignets resserrés se fermant sur l'arrière
 - Lunettes de protection
 - Masque FFP2
- Pour le chirurgien :
 - Sur-chaussures renforcées + bottes spécifiques imperméables pour la chimiothérapie*
 - Double paire de gants, stériles + gants spécifiques à manches très longues pour la chimiothérapie*
 - Sur-blouse imperméable à manches longues et poignets resserrés se fermant sur l'arrière*
 - Coiffe
 - Casaque de chirurgie renforcée
 - Lunettes de protection
 - Masque FFP2

*Lors de la circulation de l'agent cytostatique

- **Taches identifiées comme exposantes aux agents cytostatiques :**
 - Le transport des médicaments cytotoxiques par le/la cadre de santé ou l'IBODE
 - La prise en main et l'injection de l'agent cytostatique par seringue, par l'IBODE
 - L'ablation des drains et la réalisation des sutures par le chirurgien/interne
 - La toilette du patient par le chirurgien, l'interne ou l'IBODE
 - Le retrait des champs opératoire et de la protection semi-imperméable du sol
 - Le retrait et la mise dans le container du circuit et de la poche de CHIP par l'IBODE
 - Le nettoyage de l'appareil de CHIP par l'IBODE
 - Le retraits des EPI (gants, sur-chaussures, sur-blouse) par le personnel du bloc
 - La prise en charge du container DASRI par l'AS
 - Le nettoyage du bloc opératoire par l'AS

Annexe 2 : étude de poste de la CHIP « fermée »

• Généralités :

La **Chimiothérapie Hyperthermique Intra-Péritonéale (CHIP) à ventre fermé** consiste en la réalisation d'un bain de chimiothérapie chauffé dans la cavité abdominale du patient, faisant directement suite à une chirurgie de cytoréduction la plus complète possible (traitement des lésions macroscopiques) par voie de laparotomie.

L'objectif est d'obtenir une concentration élevée d'agent cytostatique au contact direct des tissus, afin de traiter la partie microscopique de la pathologie. Le bain de chimiothérapie est monté à une température d'environ 42° afin de potentialiser la pénétration et la cytotoxicité des produits utilisés.

Les agents cytostatiques utilisés au CHU de Lille sont généralement la Mitomycine C, le Cisplatine ou encore l'Oxaliplatine. Le choix de la molécule se fait selon le type de lésion histologique.



• Effectifs :

Personnel formé à la réalisation de la CHIP : 6 infirmiers de bloc opératoire (IBODE) sont formés à l'utilisation de l'appareil de CHIP.

Personnel présent ou intervenant dans le bloc opératoire lors de la chirurgie :

- 1 chirurgien
- 1 interne en chirurgie
- 1 IBODE
- 1 infirmière anesthésiste (IADE)
- 1 médecin anesthésiste
- 1 agent de service (AS)

• Procédure :

- L'appareil de CHIP est installé à l'intérieur du bloc opératoire le jour de l'intervention.
- Après l'étape chirurgicale de cytoréduction, 3 drains d'entrée et 2 drains de sortie sont mis en place avant la fermeture de la laparotomie. Quatre capteurs thermiques sont également disposés afin de monitorer la température intra-abdominale.
- L'appareil de CHIP est allumé, du sérum glucosé 5% (G5 %) est introduit dans la machine puis monté à une température de 42°. Lorsque cette température est atteinte, les différents drains mis en place dans la cavité péritonéale du patient sont reliés à la machine. Le G5 %



est alors mis en circulation dans la cavité abdominale du patient afin de la réchauffer jusqu'à une température approximative de 42°.

- Lorsque la température est atteinte, l'agent cytostatique est injecté par l'IBODE dans le circuit par l'intermédiaire d'une ou plusieurs seringues préalablement préparées par l'URCC. (Le produit est livré dans le service le matin de l'intervention, réceptionné par le/la cadre du service.)
- Le volume perfusé est indexé sur la surface corporelle du patient
- L'agent cytostatique circule ensuite en circuit fermé pendant une durée déterminée, variable selon la molécule utilisée et selon le protocole. Lors de cette étape, aucune intervention n'est nécessaire sauf événement intercurrent.

- Lorsque le protocole est terminé, tout le liquide mis en circulation est aspiré par l'appareil de CHIP dans une poche de récupération. Le chirurgien réalise l'ablation des drains et sondes de température, puis suture les différentes plaies. Un drain de Blake est laissé en place au sein de la cavité abdominale pour le drainage post-opératoire.



- Les circuits (drains et capteurs thermiques) sont à usage unique, l'IBODE désadapte ces derniers de l'appareil de CHIP puis les place dans un container DASRI adapté. L'appareil est ensuite nettoyé en surface par l'IBODE à l'aide de lingettes ANIOS. Une housse de protection est remise sur l'appareil. Les champs opératoire, protection de sol et autres déchets en contact avec l'agent cytostatique (EPI, ...) sont également jetés dans le container DASRI.



- La toilette post-opératoire du patient est faite par le chirurgien, l'interne ou l'IBODE.
- Le patient est ensuite réveillé et emmené en salle de réveil. L'AS peut alors prendre en charge le container DASRI. L'AS récupère également les instruments chirurgicaux potentiellement contaminés par l'agent cytostatique (instruments de suture), ces derniers bénéficieront d'un double nettoyage.

- L'AS peut enfin nettoyer la salle d'opération. Cette étape consiste en un double nettoyage réalisé de manière centripète.
- **Éléments de protection collective :**
 - Signalisation sur la porte d'entrée du bloc de la réalisation de la CHIP.
 - Protection du sol autour du patient par des protections absorbantes d'un côté et imperméable de l'autre.
 - Exclusion des femmes enceintes et allaitantes.
- **Equipements de protection individuelle recommandée :**
 - Par l'IBODE et l'AS lors d'une activité exposante :
 - Sur-chaussures renforcées
 - Double paire de gants, non stériles
 - Coiffe
 - Sur-blouse imperméable à manches longues et poignets resserrés se fermant sur l'arrière
 - Lunettes de protection
 - Masque FFP2
 - Pour le chirurgien, l'interne :
 - Sur-chaussures renforcées
 - Double paire de gants, stériles
 - Coiffe
 - Casaque de chirurgie renforcée
 - Lunettes de protection
 - Masque chirurgical simple
- **Taches identifiées comme exposantes aux agents cytotatiques :**
 - Le transport des médicaments cytotoxiques par le/la cadre de santé ou l'IBODE
 - La prise en main et l'injection de l'agent cytotatique par seringue, par l'IBODE
 - L'ablation des drains et la réalisation des sutures par le chirurgien/interne
 - La toilette du patient par le chirurgien, l'interne ou l'IBODE
 - Le retrait des champs opératoire et de la protection semi-imperméable du sol
 - Le retrait et la mise dans le container du circuit et de la poche de CHIP par l'IBODE
 - Le nettoyage de l'appareil de CHIP par l'IBODE
 - Le retraits des EPI (gants, sur-chaussures, sur-blouse) par le personnel du bloc
 - La prise en charge du container DASRI par l'AS
 - Le nettoyage du bloc opératoire par l'AS

Annexe 3 : données pharmacologiques des agents cytotoxiques utilisées dans le cadre de la CHIP

Drug	Type	Molecular weight	AUC ratio	Dose	Carrier solution	Incompatibility in solution	Heat synergy	Heat stability	Stability in solution at room temperature	Depth of penetration	Unusual local toxicity	Metabolism
Doxorubicin	Antitumor Antibiotic	579.99	230	15 mg/m ²	1.5% dextrose dialysis solution	Heparin Fluorouracil	Yes	42.0	7 days	4-6 cell layers	Peritoneal sclerosis, abdominal pain with instillation	Hepatic metabolism with biliary excretion: 40%-50% Renal: 4%-5%
Melphalan	Alkylator	305.2	93	70 mg/m ²	0.9% sodium chloride	N/A	Marked	42.0	2 hours	N/A	N/A	Primarily non-renal
Mitomycin C	Antitumor Antibiotic	334.3	23.5	35 mg/m ²	1.5% dextrose dialysis solution	Bleomycin	Yes	42.5	58 ± 10 minutes in perfusate	2,000 µ	Bowel perforation, anastomotic dehiscence	25% first pass. Urine excretion: 10%-30%
Cisplatin	Alkylator	300.1	7.8	90 mg/m ²	0.9% sodium chloride	N/A	Yes	41.5	20 hours	1-3 mm	N/A	Nonenzymatic conversion, renal excretion
Gemcitabine	Pyrimidine antagonist	299.5	500	1,000 mg/m ²	0.9% sodium chloride	N/A	At 48 hours	42.5	Stable	N/A	N/A	Intracellular metabolism, renal excretion
Mitoxantrone	Antitumor Antibiotic	517.41	115-255	28 mg/m ²	0.9% sodium chloride, lactated Ringer's solution	Heparin	Yes	43.0	7 days undiluted	5-6 cellular layers	Abdominal pain, adhesion formation	Excretion: urine and feces
Oxaliplatin	Alkylator	397.3	16	460 mg/m ²	5% dextrose	Aluminum alkaline or NaCl solutions	Yes	46.0	6 hours	1-2 mm	N/A	Nonenzymatic biotransformation. Eliminated renal 54% and fecal 2%
Etoposide	Antitumor Antibiotic	588.58	65	25-350 mg/m ²	5% dextrose	Plastic devices, acrylic, antibiotics	Yes	42.0	24-96 hours	N/A	N/A	Hepatic metabolism, elimination renal 44%-60%, fecal 16%, bile 6%

Drug	Type	Molecular weight	AUC ratio	Dose	Carrier solution	Incompatibility in solution	Heat synergy	Heat stability	Stability in solution at room temperature	Depth of penetration	Unusual local toxicity	Metabolism
Irinotecan	Antitumor Antibiotic	677.19	N/A				No	44.0	12 hours	N/A	N/A	Hepatic biotransformation SN-38, renal excretion 11%-20%
Paclitaxel	Antimitotic	853.9	1,000	120-180 mg total dose	1.5% dextrose dialysis solution, 6% hetastarch	Plastic containers and tubes	No	42.5	27 hours	>80 cell layers	May leach carcinogen from soft plastic	Hepatic biotransformation. Excretion: renal 16% and bile 14%
Docetaxel	Antimitotic	861.9	552	45 mg/m ²	0.9% sodium chloride	Plastic containers and tubes	No	N/A	Use within 4 hours	N/A	May leach carcinogen from soft plastic	Excretion: fecal 75% and renal 6%
5-Fluorouracil	Anti-metabolite	130.08	250	650 mg/m ² × 5 days	0.9% sodium chloride, Icodextrin, 1.5% dextrose	Dauorubicin, doxorubicin, idaurubicin, cisplatin, cytarabine, diazepam	Minimal	43.0		0.2 mm	Increased with prior radiation therapy	Hepatic degradation 90%, renal 7%-20%
Floxuridine (FUDR)	Anti-metabolite	246.2	75	500 mg/m ² twice daily × 3 days	0.9% sodium chloride	N/A	Minimal	43.0	7 days	N/A	Chemical peritonitis	Hepatic degradation 100%
Carboplatin	Alkylator	371.25	10		0.9% sodium chloride	N/A	Yes	41.5	N/A	0.5 mm	N/A	Renal clearance 67%

*Doses are given for use as a single agent.
N/A = information not available

Nombre d'années d'ancienneté au poste de travail : _____

* **MAC** : médicament anti-cancéreux

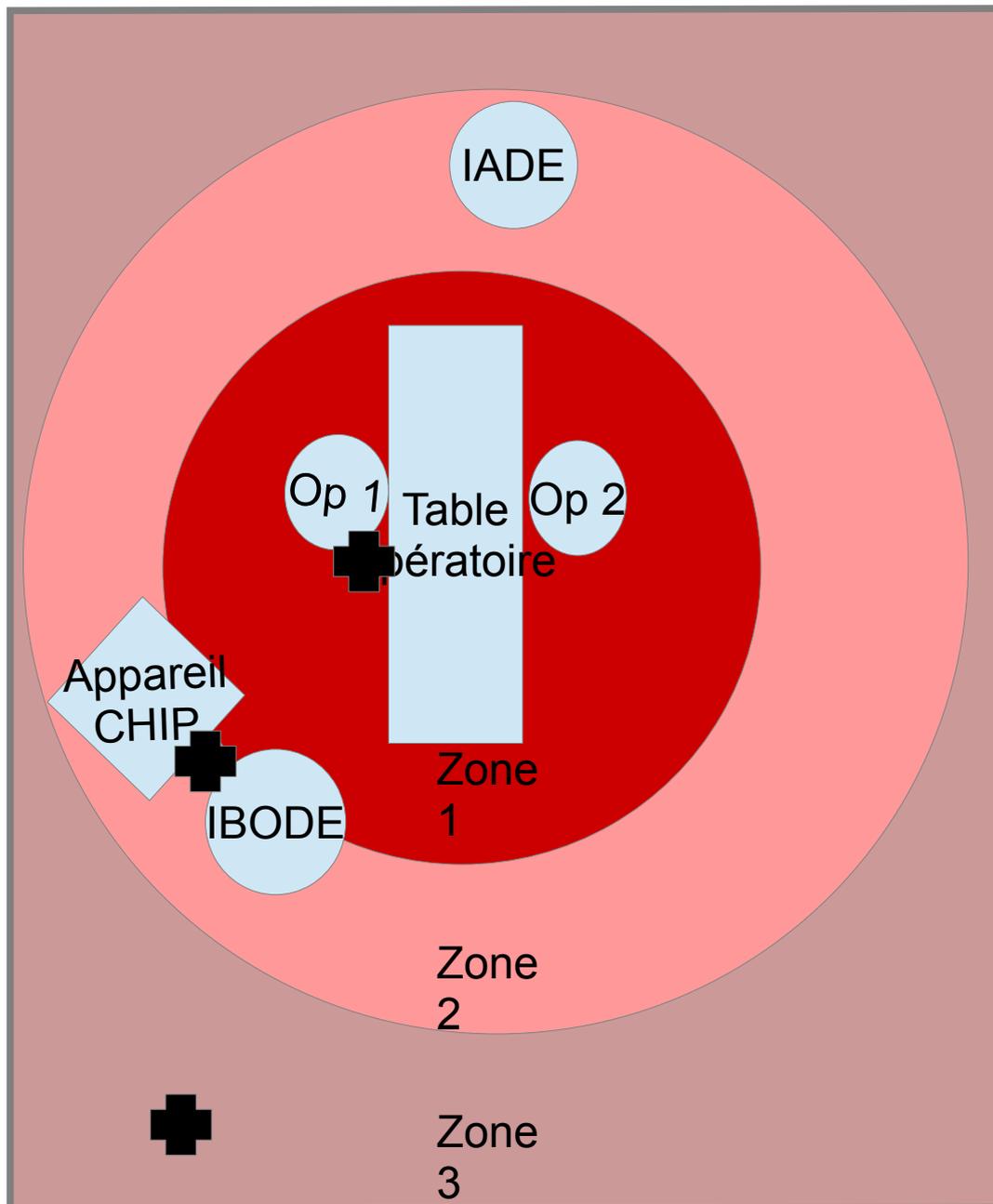
FICHE DE RENSEIGNEMENTS MEDICAUX ET PROFESSIONNELS					
Activité professionnelle le jour de la procédure					
Horaire de travail :	Début de poste : _____ H _____	Fin de poste : _____ H _____			
Horaire de la (des) tâche(s) exposante(s) aux MAC :	Début de tâche : _____ H _____	Fin de tâche : _____ H _____			
Type d'exposition aux MAC :	<input type="checkbox"/> Habituelle	<input type="checkbox"/> Non habituelle	<input type="checkbox"/> Accidentelle		
Accident d'exposition* :	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> NON			
Moyens de protection individuelle utilisés le jour de la procédure					
Masque respiratoire :	<input type="checkbox"/> Oui, systématiquement	<input type="checkbox"/> Parfois	<input type="checkbox"/> Non		
Etat :	<input type="checkbox"/> Neuf	<input type="checkbox"/> Usagé			
Type de masque :	<input type="checkbox"/> Chirurgical	<input type="checkbox"/> P1 ou FFP	<input type="checkbox"/> P2 ou FFP2	<input type="checkbox"/> P3 ou FFP3	<input type="checkbox"/> Autre : _____
Gants :	<input type="checkbox"/> Oui, systématiquement	<input type="checkbox"/> Parfois	<input type="checkbox"/> Non		
Type de gants :	<input type="checkbox"/> Latex	<input type="checkbox"/> Nitrile	<input type="checkbox"/> Néoprène	<input type="checkbox"/> Vinyle	<input type="checkbox"/> PVC
Nombre de paire de gants :	<input type="checkbox"/> 1 paire	<input type="checkbox"/> 2 paires			
Manches :	<input type="checkbox"/> Courtes	<input type="checkbox"/> Longues			
Vêtements de travail :	<input type="checkbox"/> Blouse	<input type="checkbox"/> Sur-blouse	<input type="checkbox"/> Tablier PVC	<input type="checkbox"/> Charlotte	
Lunettes :	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Parfois	<input type="checkbox"/> Non		
Activité professionnelle antérieure au jour de prélèvement					
Exposition aux MAC dans les 7 jours avant le prélèvement :			<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	
Type d'exposition :	<input type="checkbox"/> Habituelle	<input type="checkbox"/> Non habituelle	<input type="checkbox"/> Accidentelle*		
	<input type="checkbox"/> Contact avec des excréta de patients traités avec port EPI				
	<input type="checkbox"/> Contact avec du linge souillé				
Descriptif des tâches exposantes : _____					

MAC(s) utilisé(s) : _____					

Fréquence de réalisation de CHIP :					
	■ Par semaine : _____				
	■ Par mois : _____				
	■ Par an : _____				

***exposition accidentelle** : déversement, projection de MAC ou excréta de patients sans port EPI ...

Annexe 5 : schéma des zones de prélèvements sur le sol de la salle d'opération



Localisation prélèvement surfacique (sol)

Op 1 = chirurgien
Op 2 = interne en chirurgie

Zone 1 = risque élevé d'exposition

Zone 2 = risque modéré d'exposition

Zone 3 = risque faible d'exposition

Annexe 6 : protocole du CHU de Lille concernant la CHIP

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
Nom : Mr le Dr Edouard DALLE Fonction : Médecin du Travail Visa :	NOM : Mme le Dr Fonction : Médecin du Travail Visa : NOM : Mme le Dr Fonction : Médecin du Travail Visa :	NOM : Mme le Pr Annie SOBASZEK Fonction : Chef de l'U.F. de Médecine du Travail du Personnel Hospitalier Visa :

Généralités : La chimio hyperthermie intra-péritonéale (CHIP) à ventre fermé consiste à introduire une chimiothérapie diluée et chauffée (41-42°C environ) au niveau abdominal. Elle est réalisée après un acte de chirurgie fait par laparotomie. Deux drains d'entrée et trois drains de sortie sont mis en place afin de faire circuler le produit de chimiothérapie. La durée est de 30 à 90min. Le produit utilisé au CHRU de Lille lors de la réalisation de cette technique est de l'oxaliplatine. Le patient reçoit de façon concomitante une chimiothérapie intraveineuse par 5-fluorouracile (+ acide folinique).

PREVENTION COLLECTIVE ET INDIVIDUELLE D'UNE EXPOSITION REGULIERE

Mesures générales de prévention

- **Formation et information du personnel** sur cette nouvelle procédure, sur les mesures de prévention collectives et sur l'utilisation des équipements de protection individuels.
- **Il est souhaitable d'éviter l'exposition des femmes enceintes et allaitantes.** Toute femme enceinte ou allaitante doit prendre contact avec le médecin du travail afin que celui-ci puisse émettre un avis par rapport à cette situation.
- Lors de l'administration de la CHIP, il convient de **limiter le nombre de personnes présentes**, celles qui ne sont pas directement impliquées doivent quitter le bloc. Les portes du bloc opératoire doivent être fermées et une signalisation à l'entrée du bloc opératoire indique qu'une CHIP est en cours.
- Sont concernés par le port de ses équipements de protection individuelle, les personnes intervenant dans la phase d'administration et de retrait du circuit. Il est

recommandé de changer l'équipement de protection individuelle en cas de contamination ou de déchirure de celui-ci.

Phase opératoire : phase d'administration de la CHIP

a) Bloc opératoire

Protection du sol autour de la table opératoire par des protections absorbantes d'un côté et imperméable de l'autre.

b) Chirurgiens et aides-opérateurs

Les équipements de protection individuelle (EPI) **d'usage unique** qui sont à porter lors de l'étape de la réalisation de la CHIP sont les suivants :

- Casaque de chirurgie renforcée.
- Masque de type FFP 3 avec valve.
- Gants :
 - o Utilisation de gants stériles, non poudrés.
 - o Double paire de gants, nitrile.
- Lunettes de protection.
- Sur-chaussures imperméables.
- Coiffe à usage unique.

c) Infirmier de bloc (IBODE) manipulant les produits de chimiothérapie

Les équipements de protection individuelle d'usage unique qui sont à porter lors des phases exposant aux produits de chimiothérapie sont les suivants :

- Sur-blouse imperméable à manches longues et fermeture dorsale avec poignets resserrés.
- Masque de type FFP 2.
- Gants : double paire de gants, nitrile.
- Lunettes de protection.
- Sur-chaussures imperméables.
- Coiffe à usage unique.

d) Pour l'agent manipulant seulement le 5-fluorouracile

Outre les équipements nécessaires au bloc opératoire, l'agent réalisant le branchement ou débranchement du 5-FU, doit porter une paire de gants nitrile non stérile non poudré.

Elimination des déchets

- L'élimination des déchets qui ont potentiellement été en contact avec les produits de chimiothérapie doit se faire dans les conteneurs jaunes portant le sigle déchets activité de soins à risque infectieux (DASRI) (conteneurs DASRI de type carton ou fût selon le type de déchets).
- Les personnes manipulant ces déchets doivent être équipés des équipements de protection individuels à usage unique suivants :
 - o Sur-blouse imperméable à manches longues et fermeture dorsale avec poignets resserrés.
 - o Masque de type FFP 2.
 - o Gants : double paire de gants, nitrile.
 - o Lunettes de protection.
 - o Sur-chaussures imperméables.
 - o Coiffe à usage unique.

Nettoyage et décontamination du bloc opératoire après une CHIP

- Le nettoyage et la décontamination seront préférentiellement réalisés de façon centripète, c'est-à-dire de la zone la moins « sale » à la zone la plus « sale ».
- Les équipements de protection à utiliser lors du nettoyage du bloc sont les suivants :
 - o Double paire de gants, non stériles, non poudrés.
 - o Tenue à manches longues, imperméable, à fermeture dorsale.
 - o Lunettes de protection.
 - o Sur-chaussures.
- Il ne faut pas utiliser de solution nettoyante bactéricide ou d'eau de javel car ces produits peuvent réagir avec les produits cytostatiques.

Soins post-opératoires

- En post-opératoire, un risque persiste en cas de contamination cutanée du patient, de son environnement proche, en cas de fuite à travers la plaie chirurgicale ou les orifices des drains, ou encore lors d'un contact avec les excréta.

- Il est important d'informer le personnel : consignes écrites dans le dossier de soins et annoncées lors des transmissions orales. Une signalisation spécifique peut être mise en place au niveau de la chambre du patient.
- Il est donc recommandé de porter les équipements de protection à usage unique suivants :
 - Double paire de gants, non stériles, non poudrés.
 - Tenue à manches longues, imperméable, se fermant dans le dos.
 - Sur-chaussures.
 - Lunettes de protection.

Gestion des excréta

- Pour l'Oxaliplatine, les excréta (urines et selles) doivent être considérés comme contaminants durant 5 jours après l'administration.
- Il faut également tenir compte de l'administration de 5-Fluorouracile (+ acide folique) en IV durant la CHIP dont l'élimination est encore possible dans les 10 jours suivant l'administration.
- Informer le personnel : consignes inscrites dans le dossier de soins et annoncées aux transmissions orales.
- Inviter les patients à uriner en position assise afin d'éviter une contamination accidentelle.
- Lors de manipulation ou de contact éventuel avec les excréta, il est recommandé de porter :
 - Double paire de gants, non stériles, non poudrés.
 - Tenue à manches longues, imperméable, à fermeture dorsale.
 - Lunettes de protection.
 - Sur-chaussures.
- L'élimination de ces déchets se fait dans le circuit DASRI (conteneurs DASRI de type carton ou fût selon le type de déchets).
- Le matériel de recueil (bassin, urinoir, bocal) est rincé abondamment à l'eau du robinet après utilisation, puis lavé avec un savon neutre, puis à nouveau rincé.

Cas particuliers

a) Décès après une CHIP

- En cas de décès survenant dans les suites d'une CHIP, le patient reste potentiellement contaminant pendant au minimum 48heures après le traitement. Le risque est cutané,

les équipements de protection individuels recommandés sont les mêmes que ceux utilisés pour les soins en post-opératoire.

b) Reprise chirurgicale après une CHIP

- En cas de reprise chirurgicale précoce il est recommandé que les opérateurs portent, outre la tenue de bloc habituellement recommandé, les équipements de protection suivants :
 - o Casaque de chirurgie renforcée.
 - o Gants :
 - Utilisation de gants stériles, non poudrés.
 - Double paire de gants, nitrile.
 - o Lunettes de protection.
 - o Sur-chaussures imperméables.
 - o Coiffe à usage unique.
- Il est recommandé de gérer les déchets comme potentiellement contaminés par la chimiothérapie.

CONDUITE A TENIR EN CAS D'UNE EXPOSITION ACCIDENTELLE

Projection cutanée ou vestimentaire

En cas de projection cutanée ou vestimentaire lors de l'administration des anticancéreux, il convient :

- o d'enlever immédiatement le vêtement imbibé,
- o de laver abondamment à l'eau puis au savon doux suivi d'un rinçage abondant,
- o d'utiliser une pommade adoucissante (ex : cold cream) en cas de sensation de brûlure,
- o de faire une déclaration d'accident de travail et de consulter la médecine du travail si contact important ou projection sur peau lésée.

Il est à noter qu'il est facile de limiter les contacts cutanés lors des projections par le respect des mesures d'habillement.

Projection oculaire

En cas de projection oculaire lors de l'administration des anticancéreux, il convient :

- de laver immédiatement à l'eau du robinet (au moins 5 minutes) ou avec une solution ophtalmique de rinçage oculaire,
- de faire une déclaration d'accident de travail et de consulter la médecine du travail.

En cas de projection sur les lunettes, nettoyer celles-ci abondamment à l'aide d'un détergent, puis procéder à un lavage abondant. Le port de lunettes de protection enveloppantes évite ces incidents.

Piqûre ou coupure

En cas de piqûre ou coupure avec du matériel contaminé par des cytostatiques, il convient :

- de laver abondamment à l'eau puis au savon doux suivi d'un rinçage abondant,
- d'appliquer une compresse chaude durant 30 minutes,
- d'utiliser une pommade adoucissante (ex : cold cream) en cas de sensation de brûlure,
- de faire une déclaration d'accident de travail et de consulter la médecine du travail
- appliquer le protocole AES si piqûre ou coupure avec matériel contaminé par cytostatique + liquide biologique)

→ ***Surveillance par le médecin du travail :***

Elle est fonction du type de cytostatique :

- Consulter le laboratoire commercialisant le cytostatique (coordonnées dans le VIDAL) pour connaître la conduite à tenir et faire le signalement de pharmacovigilance.
- Examen local de la zone contact.
- Bilan biologique de base le cas échéant.
- Mise en place de la surveillance ultérieure (le plus souvent, visite 3 semaines plus tard avec examen local +/- biologie).
- Rédaction du CMI.

Contact avec les gants :

Changer immédiatement les gants.

Attitude immédiate en cas de déversement de cytotoxiques :

- Isoler la pièce contaminée.
- Isoler la zone contaminée.

- Utiliser le matériel adapté du kit d'intervention d'urgence : se référer à la procédure de l'URCC. Le kit doit être rangé dans un emplacement fixe, connu de tous et accessible.

SURVEILLANCE DU PERSONNEL EXPOSE EN PRATIQUE COURANTE

- **Visite médicale en médecine du travail** : examen clinique réalisé par le médecin du travail, avant l'affectation et de façon périodique, pour les agents pouvant être amenés à être exposés aux agents cytotoxiques. Réalisation d'examens complémentaires à la diligence du médecin du travail.
- **Etablissement d'une fiche individuelle de suivi** : fiche indiquant l'exposition des agents à des produits cytotoxiques. Cette fiche est à remettre au travailleur au terme de chaque année civile et transmise au médecin du travail afin de compléter le dossier médical en santé au travail.
- **Inciter les agents 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 en dehors de la surveillance médicale systématique du personnel exposé.
- **Exposition des femmes enceintes et allaitantes** : il est souhaitable d'éviter leur exposition à des produits cytostatiques. Toute femme enceinte ou allaitante doit prendre contact avec le médecin du travail afin que celui-ci puisse émettre un avis par rapport à cette situation.

Annexe 7 : protocole du CHU de Lille concernant la CHIP

« ouverte »

REDACTION	APPROBATION
Nom : Mmes les Dr Isabelle LARTIGAU et Sophie MICZEK Fonction : Médecin du Travail Visa :	NOM : Mme le Pr Annie SOBASZEK Fonction : Chef de l'U.F. de Médecine du Travail du Personnel Hospitalier Visa : VALIDÉ

Généralités :

La chimio hyperthermie intra-péritonéale (CHIP) à ventre ouvert consiste à introduire une chimiothérapie diluée et chauffée (41-42°C environ) au niveau abdominal. Elle est réalisée après un acte de chirurgie fait par laparotomie. Le produit de chimiothérapie circule dans la cavité abdominale de manière active par l'intervention du chirurgien qui introduit ses mains à l'intérieur de la cavité abdominale. La durée est de 30 à 90 min. Le produit utilisé au CHRU de Lille lors de la réalisation de cette technique est de l'Oxaliplatine, ou de la Mitomycine. Le patient peut recevoir de façon concomitante une chimiothérapie intraveineuse par 5-fluorouracile.

Risques pour les personnels :

Les effets à court terme des expositions à des produits de chimiothérapie sont décrits pour des expositions plus importantes et sans mesures de prévention adaptées : il s'agit d'effets locaux (principalement des irritations, rares allergies...) et généraux (vertiges, nausées, céphalées...). L'annexe 1 « conduite à tenir en cas d'exposition accidentelle » précise les mesures à mettre en œuvre en cas d'accident.

Les effets à long terme d'expositions professionnelles prolongées et répétées à faibles doses sont incomplètement étudiés. Par principe de précaution, il est souhaitable d'éviter l'exposition des femmes enceintes et allaitantes.

Une visite médicale préalable en médecine du travail peut être organisée à l'initiative du service de chirurgie afin d'informer individuellement les agents, de dépister des éventuelles contre-indications à cette activité et d'initier un suivi régulier tenant compte des fréquences d'exposition potentielle (cf. annexe 2 du présent document « surveillance du personnel exposé en pratique courante »).

PREVENTION COLLECTIVE ET INDIVIDUELLE D'UNE EXPOSITION REGULIERE

Mesures générales de prévention

- **Formation et information du personnel** sur cette procédure, sur les mesures de prévention collectives et sur l'utilisation des équipements de protection individuels.
- **Il est souhaitable d'éviter l'exposition des femmes enceintes et allaitantes.** Toute femme enceinte ou allaitante doit prendre contact avec le médecin du travail afin que celui-ci puisse émettre un avis par rapport à cette situation.
- Lors de l'administration de la CHIP, il convient de **limiter le nombre de personnes présentes**, celles qui ne sont pas directement impliquées doivent quitter le bloc. Les portes du bloc opératoire doivent être fermées et une signalisation à l'entrée du bloc opératoire indique qu'une CHIP est en cours.
- Sont concernés par le port de ses équipements de protection individuelle, les personnes intervenant dans la phase d'administration et de retrait du circuit. Il est recommandé de changer l'équipement de protection individuelle en cas de contamination ou de déchirure de celui-ci.

Phase pré-opératoire : cf. procédure FI/CDG/001 « administration des cytotoxiques en intrapéritonéal associé à une chimiothérapie IV »

△ Toute manipulation des cytotoxiques doit se faire au minimum avec les EPI suivants :

- a) Sarrau plastifié à manches longues et lunettes de protection
- b) Masque FFP2
- c) Double paire de gants à usage unique en nitrile non stériles

Phase opératoire : phase d'administration de la CHIP

- Bloc opératoire
- CONFINER :
 - Bloc opératoire avec flux laminaire afin de garantir un renouvellement d'air d'au moins 60 m³/heure

- Signalisation à l'entrée du bloc opératoire d'une CHIP en cours
- Limiter au strict minimum le personnel présent au sein du bloc lors de la CHIP
- EVITER LA CONTAMINATION DES SURFACES (écoulement) ET DE L'AIR (aérosolisation, fumées chirurgicales):
 - Protection du sol autour de la table opératoire par des protections absorbantes d'un côté et imperméable de l'autre.
 - Utilisation d'un bistouri électrique aspirateur de fumées
- EVITER LES CONTAMINATIONS *A POSTERIORI* en utilisant, dès que cela est techniquement possible, du MATERIEL A USAGE UNIQUE
- Chirurgiens et aides-opérateurs

Les équipements de protection individuelle (EPI) **d'usage unique** qui sont à porter lors de l'étape de la réalisation de la CHIP sont les suivants :

- Casaque de chirurgie renforcée (sur blouse imperméable stérile à manches longues et poignets resserrées, à usage unique).
- Masque de type FFP 3 imperméable aux projections
- Gants :
 - Utilisation en triple gantage de gants chirurgicaux stériles, non poudrés
 - Première et deuxième paire : Gants chirurgicaux Latex ou Synthétiques
 - Gants chirurgicaux Non Latex sensitive (fins), Ansell® sans accélérateurs chimiques
 - Non Latex PI Hybrid (standard) Ansell® avec accélérateurs (Carbamates MBT, polysulfure de xanthogène)
 - Gammex Latex (standard) Ansell®
 - Troisième paire : Gants anatomiques PVC extra-long, Landanger®
 - réf : Taille 8 TP20080
 - Taille 7 TP200070

Les gants doivent être changés régulièrement, environ toutes les 30 minutes, et immédiatement en cas de contamination manifeste.

- Lunettes de protection.
- Sur bottes à usage unique imperméables (code gef 64548L)
- Cagoule à usage unique (pas de calot).
- Infirmier de bloc (IBODE) manipulant les produits de chimiothérapie

Les équipements de protection individuelle d'usage unique qui sont à porter lors des phases exposant aux produits de chimiothérapie sont les suivants :

- Sur-blouse imperméable à manches longues et fermeture dorsale avec poignets resserrés.
- Masque de type FFP 2.
- Gants : double paire de gants, nitrile.
- Lunettes de protection.
- Sur bottes à usage unique imperméables
- Coiffe à usage unique.

- Lors du retrait du circuit: cf. procédure FI/CDG/001 « administration des cytotoxiques en intrapéritonéal associé à une chimiothérapie IV »

Le risque de contamination cutanée est majeur lors de la vidange.

Respecter le port de ces EPI lors du retrait :

- d) Sarrau plastifié à manches longues et lunettes de protection
- e) Masque **FFP3**
- f) Double paire de gants à usage unique en nitrile

- Pour l'agent manipulant seulement le 5-fluorouracile

Outre les équipements nécessaires au bloc opératoire, l'agent réalisant le branchement ou débranchement du 5-FU, doit porter une paire de gants nitrile non stérile non poudré.

Élimination des déchets

- L'élimination des déchets qui ont potentiellement été en contact avec les produits de chimiothérapie doit se faire dans les conteneurs jaunes portant le sigle déchets activité de soins à risque infectieux (DASRI) (conteneurs DASRI de type carton ou fût selon le type de déchets).
- Les personnes manipulant ces déchets doivent être équipés des équipements de protection individuels à usage unique suivants :
 - Sur-blouse imperméable à manches longues et fermeture dorsale avec poignets resserrés.
 - Masque de type FFP 2.
 - Gants : double paire de gants, nitrile.
 - Lunettes de protection.

- Sur-chaussures imperméables.
- Coiffe à usage unique.

Nettoyage et décontamination du bloc opératoire après une CHIP

- Le nettoyage et la décontamination seront préférentiellement réalisés de façon centripète, c'est-à-dire de la zone la moins « sale » à la zone la plus « sale ».
- Les équipements de protection à utiliser lors du nettoyage du bloc sont les suivants :
 - Double paire de gants, non stériles, non poudrés.
 - Tenue à manches longues, imperméable, à fermeture dorsale.
 - Lunettes de protection.
 - Sur-chaussures.
- Il ne faut pas utiliser de solution nettoyante bactéricide ou d'eau de javel car ces produits peuvent réagir avec les produits cytostatiques.
- Pour le matériel chirurgical : cf. la fiche d'instruction FI/STE-PD/O1O
« pré désinfection des DMR utilisés lors d'une intervention CHIP aux blocs communs »

Soins post-opératoires

- En post-opératoire, un risque persiste en cas de contamination cutanée du patient, de son environnement proche, en cas de fuite à travers la plaie chirurgicale ou les orifices des drains, ou encore lors d'un contact avec les excréta.
- Il est important d'informer le personnel : consignes écrites dans le dossier de soins et annoncées lors des transmissions orales. Une signalisation spécifique peut être mise en place au niveau de la chambre du patient.
- Il est donc recommandé de porter les équipements de protection à usage unique suivants :
 - Double paire de gants, non stériles, non poudrés.
 - Tenue à manches longues, imperméable, se fermant dans le dos.
 - Sur-chaussures.
 - Lunettes de protection.

Gestion des excréta

- Pour l'oxaliplatine, les excréta (urines et selles) doivent être considérés comme contaminants durant 5 jours après l'administration, 1 jour par précaution pour la mitomycine.
- Pour les autres produits tenir compte de la pharmacocinétique.
- Il faut également tenir compte de l'administration de 5-Fluorouracile en IV durant la CHIP dont l'élimination est encore possible dans les 10 jours suivant l'administration.
- Informer le personnel : consignes inscrites dans le dossier de soins et annoncées aux transmissions orales.
- Inviter les patients à uriner en position assise afin d'éviter une contamination accidentelle.
- Lors de manipulation ou de contact éventuel avec les excréta, il est recommandé de porter :
 - Double paire de gants, non stériles, non poudrés.
 - Tenue à manches longues, imperméable, à fermeture dorsale.
 - Lunettes de protection.
 - Sur-chaussures.
- L'élimination de ces déchets se fait dans le circuit DASRI (conteneurs DASRI de type carton ou fût selon le type de déchets).
- Le matériel de recueil (bassin, urinoir, bocal) est rincé abondamment à l'eau du robinet après utilisation, puis lavé avec un savon neutre, puis à nouveau rincé.

Cas particuliers

c) Décès après une CHIP

- En cas de décès survenant dans les suites d'une CHIP, le patient reste potentiellement contaminant pendant au minimum 48 heures après le traitement. Le risque est cutané, les équipements de protection individuels recommandés sont les mêmes que ceux utilisés pour les soins en post-opératoire.

d) Reprise chirurgicale après une CHIP

- En cas de reprise chirurgicale précoce il est recommandé que les opérateurs portent, outre la tenue de bloc habituellement recommandée, les équipements de protection suivants :

- Casaque de chirurgie renforcée.
- Gants :
 - Utilisation en double gantage de gants stériles, non poudrés.
- Lunettes de protection.
- Sur-chaussures imperméables.
- Coiffe à usage unique.
- Il est recommandé de gérer les déchets comme potentiellement contaminés par la chimiothérapie.

CONDUITE A TENIR EN CAS D'UNE EXPOSITION ACCIDENTELLE DU PERSONNEL

Projection cutanée ou vestimentaire

En cas de projection cutanée ou vestimentaire lors de l'administration des anticancéreux, il convient :

- d'enlever immédiatement le vêtement imbibé,
- de laver abondamment à l'eau puis au savon doux suivi d'un rinçage abondant,
- d'utiliser une pommade adoucissante (ex : cold cream) en cas de sensation de brûlure,
- de faire une déclaration d'accident de travail et de consulter la médecine du travail si contact important ou projection sur peau lésée.

Il est à noter qu'il est facile de limiter les contacts cutanés lors des projections par le respect des mesures d'habillement.

Projection oculaire

En cas de projection oculaire lors de l'administration des anticancéreux, il convient :

- de laver immédiatement à l'eau du robinet (au moins 5 minutes) ou avec une solution ophtalmique de rinçage oculaire,
- de faire une déclaration d'accident de travail et de consulter la médecine du travail.

En cas de projection sur les lunettes, nettoyer celles-ci abondamment à l'aide d'un détergent, puis procéder à un lavage abondant. Le port de lunettes de protection enveloppantes évite ces incidents.

Piqûre ou coupure

En cas de piqûre ou coupure avec du matériel contaminé par des cytostatiques, il convient :

1. de laver abondamment à l'eau puis au savon doux suivi d'un rinçage abondant,
2. d'appliquer une compresse chaude durant 30 minutes,
3. d'utiliser une pommade adoucissante (ex : cold-cream) en cas de sensation de brûlure,
4. de faire une déclaration d'accident de travail et de consulter la médecine du travail
5. appliquer le protocole AES si piqûre ou coupure avec matériel contaminé par cytostatique + liquide biologique)

→ ***Surveillance par le médecin du travail :***

Elle est fonction du type de cytostatique :

- Consulter le laboratoire commercialisant le cytostatique (coordonnées dans le VIDAL) pour connaître la conduite à tenir et faire le signalement de pharmacovigilance.
- Examen local de la zone contact.
- Bilan biologique de base le cas échéant.
- Mise en place de la surveillance ultérieure (le plus souvent, visite 3 semaines plus tard avec examen local +/- biologie).
- Rédaction du CMI.

Contact avec les gants :

Changer immédiatement les gants.

Attitude immédiate en cas de déversement de cytotoxiques :

- Isoler la pièce contaminée.
- Isoler la zone contaminée.
- Utiliser le matériel adapté du kit d'intervention d'urgence : se référer à la procédure de l'URCC. Le kit doit être rangé dans un emplacement fixe, connu de tous et accessible.

SURVEILLANCE DU PERSONNEL EXPOSE EN PRATIQUE COURANTE

- **Visite médicale en médecine du travail** : examen clinique réalisé par le médecin du travail, avant l'affectation et de façon périodique, pour les agents pouvant être amenés à être exposés aux agents cytotoxiques. Réalisation d'examens complémentaires à la diligence du médecin du travail.

- **Etablissement d'une fiche individuelle de suivi** : fiche indiquant l'exposition des agents à des produits cytotoxiques. Cette fiche est à remettre au travailleur au terme de chaque année civile et transmise au médecin du travail afin de compléter le dossier médical en santé au travail.
- **Inciter les agents 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 en dehors de la surveillance médicale systématique du personnel exposé.
- **Exposition des femmes enceintes et allaitantes** : il est souhaitable d'éviter leur exposition à des produits cytostatiques. Toute femme enceinte ou allaitante doit prendre contact avec le médecin du travail afin que celui-ci puisse émettre un avis par rapport à cette situation.

CONDUITE A TENIR EN CAS DE DISPERSION ACCIDENTELLE

- Isoler la pièce contaminée le temps de la gestion de l'incident
- Contrôler la zone contaminée (signallement, balisage...)
- Exposer le minimum de personnel possible
- S'équiper avant d'intervenir avec le kit d'intervention d'urgence :
 - Double gantage en nitrile
 - Masque FFP2
 - Coiffe ou cagoule
 - Lunettes de protection
 - Sur-blouse imperméable ou Tenue à manches longues, imperméable, à fermeture dorsale
 - Utilisation du kit d'intervention contenant TRIVOREX®, matériels absorbants, sacs et conteneurs adaptés (notamment en cas de matériels coupants comme des débris de verre par exemple),
 - Lavage soigneux des surfaces
 - Le nettoyage et la décontamination seront préférentiellement réalisés de façon centripète, c'est-à-dire de la zone la moins « sale » à la zone la plus « sale ».
 - Il ne faut pas utiliser de solution nettoyante bactéricide ou d'eau de javel car ces produits peuvent réagir avec les produits cytostatiques.
 - Eliminations des déchets (cf partie correspondante ci-dessus)

Références bibliographiques

1. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherrill W, McKeown J. Clinical Delivery System for Intraperitoneal Hyperthermic Chemotherapy. 1980;6.
2. Suzie D. Chimio-hyperthermie intrapéritonéale (CHIP) associée ou non à une chirurgie péritonéale de cytoréduction. :32.
3. Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol.* 1998;14(3):254-61.
4. Los G, Mutsaers PHA, van der Vijgh WJF, Baldew GS, de Graaf PW, Gordon McVie J. Direct Diffusion of cisplatin in Intraperitoneal Rat Tumors after Intraperitoneal Chemotherapy: A Comparison with Systemic Chemotherapy. *Cancer Res.* 15 juin 1989;49(12):3380.
5. Van de Vaart PJM, van der Vange N, Zoetmulder FAN, van Goethem AR, van Tellingen O, ten Bokkel Huinink WW, et al. Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: pharmacokinetics and cisplatin–DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines. *Eur J Cancer.* 1 janv 1998;34(1):148-54.
6. Ceelen WP, Flessner MF. Intraperitoneal therapy for peritoneal tumors: biophysics and clinical evidence. *Nat Rev Clin Oncol.* 1 févr 2010;7(2):108-15.
7. Zoetmulder FA. Cancer cell seeding during abdominal surgery: experimental studies. *Cancer Treat Res.* 1996;82:155-61.
8. Jacquet P, Elias D, Sugarbaker PH. Tumor implantation in cicatrization sites following surgery for digestive cancers. *J Chir (Paris).* juin 1996;133(4):175-82.
9. Goéré D. Indications actuelles de la CHIP en oncologie digestive [Internet]. FMC-HGE. [cité 30 janv 2020]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/indications-actuelles-de-la-chip-en-oncologie-digestive/
10. Los G, Mutsaers PHA, Lenglet WJM, Baldew GS, McVie JG. Platinum distribution in intraperitoneal tumors after intraperitoneal cisplatin treatment. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1 nov 1990;25(6):389-94.
11. Mella O. Combined hyperthermia and cis-diamminedichloroplatinum in BD IX rats with transplanted BT4A tumours. *Int J Hyperthermia.* 1 janv 1985;1(2):171-83.
12. Barlogie B, Corry PM, Drewinko B. In Vitro thermochemotherapy of Human Colon Cancer Cells with cisplatin and Mitomycin C. *Cancer Res.* 1 avr 1980;40(4):1165.
13. Jacquet P, Averbach A, Stuart OA, Chang D, Sugarbaker PH. Hyperthermic intraperitoneal doxorubicin: pharmacokinetics, metabolism, and tissue distribution in a rat model. *Cancer Chemother Pharmacol.* 25 nov 1997;41(2):147-54.

14. Phelip JM, Tougeron D, Léonard D, Benhaim L, Desolneux G, Dupré A, et al. Metastatic colorectal cancer (mCRC): French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). *Dig Liver Dis.* oct 2019;51(10):1357-63.
15. Zaanan A, Bouché O, Benhaim L, Buecher B, Chapelle N, Dubreuil O, et al. Gastric cancer: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis.* août 2018;50(8):768-79.
16. Référentiels de gynécologie | Réseau Régional de Cancérologie OncoPaca-Corse [Internet]. [cité 6 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.oncopaca.org/fr/page/referentiels-de-gynecologie>
17. Garlantezec PL, Rizzo-Padoin N, Lamand V, Aupée O, Broto H, Alméras D. Manipulation des médicaments anticancéreux à l'hôpital : le point sur l'exposition et sur les mesures de prévention. *Arch Mal Prof Environ Vol 72 Numéro 1 Pages 24-35* Février 2011 [Internet]. 9 févr 2011 [cité 21 janv 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/280976/resultatrecherche/1>
18. Nisse C, Barbeau D, Brunet D, El Yamani M, Fontaine B, Goujon Y, et al. Recommandations de bonne pratique pour la surveillance biologique de l'exposition professionnelle aux agents chimiques (SBEP). *Toxicol Anal Clin.* 1 mai 2017;29(2, Supplement):S34.
19. Lepage N, Canal-Raffin M, Villa A. Propositions pour la mise en œuvre d'une surveillance biologique de l'exposition professionnelle aux médicaments anticancéreux. *Toxicol Anal Clin.* déc 2017;29(4):387-417.
20. Sugarbaker PH. Update on Chemotherapeutic Agents Utilized for Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy. *The Oncologist.* 1 févr 2005;10(2):112-22.
21. Benhamou S, Callais F, Sancho-Garnier H, Min S, Courtois YA, Festy B. Mutagenicity in urine from nurses handling cytostatic agents. *Eur J Cancer Clin Oncol.* déc 1986;22(12):1489-93.
22. Stucker I, Hirsch A, Doloy T, Bastie-Sigeac I, Hemon D. Urine mutagenicity, chromosomal abnormalities and sister chromatid exchanges in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. *Int Arch Occup Environ Health.* 1986;57(3):195-205.
23. Falck K, Gröhn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti LarsR. MUTAGENICITY IN URINE OF NURSES HANDLING CYTOSTATIC DRUGS. *The Lancet.* juin 1979;313(8128):1250-1.
24. Undeğer U, Başaran N, Kars A, Güç D. Assessment of DNA damage in nurses handling antineoplastic drugs by the alkaline COMET assay. *Mutat Res.* 19 févr 1999;439(2):277-85.
25. Kopjar N, Garaj-Vrhovac V. Application of the alkaline comet assay in human biomonitoring for genotoxicity: a study on Croatian medical personnel handling antineoplastic drugs. *Mutagenesis.* janv 2001;16(1):71-8.

26. Villarini M, Dominici L, Fatigoni C, Muzi G, Monarca S, Moretti M. Biological effect monitoring in peripheral blood lymphocytes from subjects occupationally exposed to antineoplastic drugs: assessment of micronuclei frequency. *J Occup Health*. 2012;54(6):405-15.
27. Izdes S, Sardas S, Kadioglu E, Kaymak C, Ozcagli E. Assessment of genotoxic damage in nurses occupationally exposed to anaesthetic gases or antineoplastic drugs by the comet assay. *J Occup Health*. 2009;51(3):283-6.
28. Kopjar N, Garaj-Vrhovac V, Kasuba V, Rozgaj R, Ramić S, Pavlica V, et al. Assessment of genotoxic risks in Croatian health care workers occupationally exposed to cytotoxic drugs: a multi-biomarker approach. *Int J Hyg Environ Health*. juill 2009;212(4):414-31.
29. Rekhadevi PV, Sailaja N, Chandrasekhar M, Mahboob M, Rahman MF, Grover P. Genotoxicity assessment in oncology nurses handling anti-neoplastic drugs. *Mutagenesis*. nov 2007;22(6):395-401.
30. Sasaki M, Dakeishi M, Hoshi S, Ishii N, Murata K. Assessment of DNA damage in Japanese nurses handling antineoplastic drugs by the comet assay. *J Occup Health*. 2008;50(1):7-12.
31. Cornetta T, Padua L, Testa A, Ievoli E, Festa F, Tranfo G, et al. Molecular biomonitoring of a population of nurses handling antineoplastic drugs. *Mutat Res*. 1 févr 2008;638(1-2):75-82.
32. Yoshida J, Kosaka H, Tomioka K, Kumagai S. Genotoxic risks to nurses from contamination of the work environment with antineoplastic drugs in Japan. *J Occup Health*. nov 2006;48(6):517-22.
33. Laffon B, Teixeira JP, Silva S, Loureiro J, Torres J, Pásaro E, et al. Genotoxic effects in a population of nurses handling antineoplastic drugs, and relationship with genetic polymorphisms in DNA repair enzymes. *Am J Ind Med*. août 2005;48(2):128-36.
34. Rombaldi F, Cassini C, Salvador M, Saffi J, Erdtmann B. Occupational risk assessment of genotoxicity and oxidative stress in workers handling anti-neoplastic drugs during a working week. *Mutagenesis*. mars 2009;24(2):143-8.
35. Moretti M, Villarini M, Dominici L, Fatigoni C, dell'Omo M, Elisei E, et al. [Evaluation of genotoxic effects in subjects occupationally exposed to antineoplastic drugs]. *Ig E Sanita Pubblica*. févr 2013;69(1):55-77.
36. Santovito A, Cervella P, Delpero M. Chromosomal damage in peripheral blood lymphocytes from nurses occupationally exposed to chemicals. *Hum Exp Toxicol*. sept 2014;33(9):897-903.
37. Kopjar N, Kasuba V, Rozgaj R, Zeljezic D, Milic M, Ramic S, et al. The genotoxic risk in health care workers occupationally exposed to cytotoxic drugs--a comprehensive evaluation by the SCE assay. *J Environ Sci Health Part A Tox Hazard Subst Environ Eng*. avr 2009;44(5):462-79.
38. Mader RM, Kokalj A, Kratochvil E, Pilger A, Rüdiger HW. Longitudinal biomonitoring of nurses handling antineoplastic drugs. *J Clin Nurs*. janv 2009;18(2):263-9.

39. Sardaş S, Gök S, Karakaya AE. Sister chromatid exchanges in lymphocytes of nurses handling antineoplastic drugs. *Toxicol Lett.* mars 1991;55(3):311-5.
40. Jakab MG, Major J, Tompa A. Follow-up genotoxicological monitoring of nurses handling antineoplastic drugs. *J Toxicol Environ Health A.* 9 mars 2001;62(5):307-18.
41. Grummt T, Grummt HJ, Schott G. Chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes of nurses and physicians handling antineoplastic drugs. *Mutat Res.* mai 1993;302(1):19-24.
42. Sessink PJ, Cerná M, Rössner P, Pastorková A, Bavarová H, Franková K, et al. Urinary cyclophosphamide excretion and chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes after occupational exposure to antineoplastic agents. *Mutat Res.* 1 sept 1994;309(2):193-9.
43. Cavallo D, Ursini CL, Perniconi B, Francesco AD, Giglio M, Rubino FM, et al. Evaluation of genotoxic effects induced by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes and exfoliated buccal cells of oncology nurses and pharmacy employees. *Mutat Res.* 10 nov 2005;587(1-2):45-51.
44. Testa A, Giachelia M, Palma S, Appolloni M, Padua L, Tranfo G, et al. Occupational exposure to antineoplastic agents induces a high level of chromosome damage. Lack of an effect of GST polymorphisms. *Toxicol Appl Pharmacol.* 15 août 2007;223(1):46-55.
45. Yang D-P, Xu S-J, Wang J-X. Study on chromosome damage among nurses occupationally exposed to antineoplastic drugs in an oncology department. *Biomed Environ Sci BES.* sept 2002;15(3):268-70.
46. Boughattas AB, Bouraoui S, Debbabi F, El Ghazel H, Saad A, Mrizak N. [Genotoxic risk assessment of nurses handling antineoplastic drugs]. *Ann Biol Clin (Paris).* oct 2010;68(5):545-53.
47. Musak L, Smerhovský Z, Halasova E, Osina O, Letkova L, Vodickova L, et al. Chromosomal damage among medical staff occupationally exposed to volatile anesthetics, antineoplastic drugs, and formaldehyde. *Scand J Work Environ Health.* nov 2013;39(6):618-30.
48. El-Ebiary AA, Abuelfadl AA, Sarhan NI. Evaluation of genotoxicity induced by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes of oncology nurses and pharmacists. *J Appl Toxicol JAT.* mars 2013;33(3):196-201.
49. Cavallo D, Ursini CL, Omodeo-Salè E, Iavicoli S. Micronucleus induction and FISH analysis in buccal cells and lymphocytes of nurses administering antineoplastic drugs. *Mutat Res.* 30 mars 2007;628(1):11-8.
50. Kasuba V, Rozgaj R, Garaj-Vrhovac V. Analysis of sister chromatid exchange and micronuclei in peripheral blood lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. *J Appl Toxicol JAT.* déc 1999;19(6):401-4.
51. Burgaz S, Karahalil B, Bayrak P, Taşkin L, Yavuzaslan F, Bökesoy I, et al. Urinary cyclophosphamide excretion and micronuclei frequencies in peripheral lymphocytes and

- in exfoliated buccal epithelial cells of nurses handling antineoplastics. *Mutat Res.* 2 févr 1999;439(1):97-104.
52. Morton W, Marjanovic D. Leukemia incidence by occupation in the Portland-Vancouver metropolitan area. *Am J Ind Med.* 1984;6(3):185-205.
 53. Skov T, Maarup B, Olsen J, Rørth M, Winthereik H, Lynge E. Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *Br J Ind Med.* déc 1992;49(12):855-61.
 54. Sessink PJ, Kroese ED, van Kranen HJ, Bos RP. Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide. *Int Arch Occup Environ Health.* 1995;67(5):317-23.
 55. Sankila R, Karjalainen S, Läärä E, Pukkala E, Teppo L. Cancer risk among health care personnel in Finland, 1971-1980. *Scand J Work Environ Health.* août 1990;16(4):252-7.
 56. Hansen J, Olsen JH. Cancer morbidity among Danish female pharmacy technicians. *Scand J Work Environ Health.* févr 1994;20(1):22-6.
 57. Ratner PA, Spinelli JJ, Beking K, Lorenzi M, Chow Y, Teschke K, et al. Cancer incidence and adverse pregnancy outcome in registered nurses potentially exposed to antineoplastic drugs. *BMC Nurs.* déc 2010;9(1):15.
 58. Selevan SG, Lindbohm M-L, Hornung RW, Hemminki K. A Study of Occupational Exposure to Antineoplastic Drugs and Fetal Loss in Nurses. *N Engl J Med.* 7 nov 1985;313(19):1173-8.
 59. Dranitsaris G, Johnston M, Poirier S, Schueller T, Milliken D, Green E, 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.* juin 2005;11(2):69-78.
 60. Quansah R, Jaakkola JJ. Occupational exposures and adverse pregnancy outcomes among nurses: a systematic review and meta-analysis. *J Womens Health* 2002. oct 2010;19(10):1851-62.
 61. Lawson CC, Rocheleau CM, Whelan EA, Lividoti Hibert EN, Grajewski B, Spiegelman D, et al. Occupational exposures among nurses and risk of spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol.* avr 2012;206(4):327.e1-327.e8.
 62. Elshaer N. Adverse health effects among nurses and clinical pharmacists handling antineoplastic drugs: Adherence to exposure control methods. *J Egypt Public Health Assoc.* 1 sept 2017;92(3):144-55.
 63. Nassan FL, Lawson CC, Gaskins AJ, Johnson CY, Boiano JM, Rich-Edwards JW, et al. Administration of antineoplastic drugs and fecundity in female nurses. *Am J Ind Med.* 2019;62(8):672-9.
 64. 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* [Internet]. 1997;39(6). Disponible sur:

https://journals.lww.com/joem/Fulltext/1997/06000/Occupational_Exposure_to_Antineoplastic_Agents_and.13.aspx

65. Fransman W, Roeleveld N, Peelen S, de Kort W, Kromhout H, Heederik D. Nurses With Dermal Exposure to Antineoplastic Drugs: Reproductive Outcomes. *Epidemiology*. janv 2007;18(1):112-9.
66. Sessink PJ, Van de Kerkhof MC, Anzion RB, Noordhoek J, Bos RP. Environmental contamination and assessment of exposure to antineoplastic agents by determination of cyclophosphamide in urine of exposed pharmacy technicians: is skin absorption an important exposure route? *Arch Environ Health*. juin 1994;49(3):165-9.
67. Sessink PJ, Boer KA, Scheefhals AP, Anzion RB, Bos RP. Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. Environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 1992;64(2):105-12.
68. Turci R, Sottani C, Ronchi A, Minoia C. Biological monitoring of hospital personnel occupationally exposed to antineoplastic agents. *Toxicol Lett*. 5 août 2002;134(1-3):57-64.
69. Platine et composés (7440-06-4) / Platine urinaire - Biotox - INRS [Internet]. [cité 21 janv 2020]. Disponible sur: http://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage_51
70. Kiffmeyer TK, Schmidt KG, Schöppe G, Sessink PJM. Vapour pressures, evaporation behaviour and airborne concentrations of hazardous drugs: implications for occupational safety. *Pharm J*. 2002;268:8.
71. Nygren O, Lundgren C. Determination of platinum in workroom air and in blood and urine from nursing staff attending patients receiving cisplatin chemotherapy. *Int Arch Occup Environ Health*. 1 août 1997;70(3):209-14.
72. Connor TH, Shults M, Fraser MP. Determination of the vaporization of solutions of mutagenic antineoplastic agents at 23 and 37°C using a desiccator technique. *Mutat Res Toxicol Environ Mutagen*. oct 2000;470(1):85-92.
73. Guerbet M, Goullé JP, Lubrano J. Evaluation of the risk of contamination of surgical personnel by vaporization of oxaliplatin during the intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Eur J Surg Oncol EJSO*. juin 2007;33(5):623-6.
74. Villa AF, El Balkhi S, Aboura R, Sageot H, Hasni-Pichard H, Pocard M, et al. Evaluation of oxaliplatin exposure of healthcare workers during heated intraperitoneal perioperative chemotherapy (HIPEC). *Ind Health*. 2015;53(1):28-37.
75. Caneparo A, Massucco P, Vaira M, Maina G, Giovale E, Coggiola M, et al. Contamination risk for operators performing semi-closed HIPEC procedure using cisplatin. *Eur J Surg Oncol EJSO*. août 2014;40(8):925-9.
76. Konate A, Poupon J, Villa A, Garnier R, Hasni-Pichard H, Mezzaroba D, et al. Evaluation of environmental contamination by platinum and exposure risks for

- healthcare workers during a heated intraperitoneal perioperative chemotherapy (HIPEC) procedure. *J Surg Oncol*. 1 janv 2011;103(1):6-9.
77. Schmid K, Boettcher MI, Pelz JOW, Meyer T, Korinth G, Angerer J, et al. Investigations on safety of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) with Mitomycin C. *Eur J Surg Oncol EJSO*. déc 2006;32(10):1222-5.
 78. Stuart OA, Stephens AD, Welch L, Sugarbaker PH. Safety monitoring of the coliseum technique for heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(2):6.
 79. Esteve W. Protocole de mise au point des méthodes de prélèvement surfacique et d'analyse des substances chimiques sur les surfaces de travail - Recherche Google. INRS. mai 2019;30.
 80. Evaluation de l'exposition professionnelle aux cytotoxiques en milieu hospitalier par l'utilisation de dosages urinaires et surfaciques de cytotoxiques [Internet]. [cité 17 juill 2020]. Disponible sur: <http://pepite.univ-lille2.fr/notice/view/UDSL2-workflow-5345>
 81. Schierl R, Novotna J, Piso P, Böhlant A, Nowak D. Low surface contamination by cis/oxaliplatin during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Eur J Surg Oncol EJSO*. janv 2012;38(1):88-94.
 82. Ndaw S, Hanser O, Kenepkian V, Vidal M, Melczer M, Remy A, et al. Occupational exposure to platinum drugs during intraperitoneal chemotherapy. *Biomonitoring and surface contamination*. *Toxicol Lett*. déc 2018;298:171-6.
 83. Mesure des expositions aux agents chimiques et biologiques. Prélèvements de surface - Risques - INRS. INRS. :20.
 84. Näslund Andréasson S, Anundi H, Thorén S-B, Ehrsson H, Mahteme H. Is Platinum Present in Blood and Urine from Treatment Givers during Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy? *J Oncol*. 2010;2010:1-4.
 85. Rodier S, Saint-Lorant G, Guilloit J-M, Palix A, Divanon F, Sichel F, et al. Is hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) safe for healthcare workers? *Surg Oncol*. sept 2017;26(3):242-51.
 86. Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. 21 mars 2019 [cité 24 juin 2020]; Disponible sur: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/default.html>
 87. Ferron G, Simon L, Guyon F, Glehen O, Goere D, Elias D, et al. Professional risks when carrying out cytoreductive surgery for peritoneal malignancy with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): A French multicentric survey. *Eur J Surg Oncol EJSO*. oct 2015;41(10):1361-7.
 88. González-Moreno S, Ortega-Pérez G, Alonso-Casado O, Galipienzo-García J, Linero-Noguera MJ, Salvatierra-Díaz D. Techniques and Safety Issues for Intraperitoneal Chemotherapy. *Surg Oncol Clin N Am*. juill 2018;27(3):495-506.

89. González-Bayón L, González-Moreno S, Ortega-Pérez G. Safety considerations for operating room personnel during hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy perfusion. *Eur J Surg Oncol EJSO*. août 2006;32(6):619-24.
90. Kyriazanos I, Kalles V, Stefanopoulos A, Spiliotis J, Mohamed F. Operating personnel safety during the administration of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). *Surg Oncol*. sept 2016;25(3):308-14.
91. Wallemacq PE, Capron A, Vanbinst R, Boeckmans E, Gillard J, Favier B. Permeability of 13 different gloves to 13 cytotoxic agents under controlled dynamic conditions. *Am J Health Syst Pharm*. 15 mars 2006;63(6):547-56.
92. Connor TH. Permeability of nitrile rubber, latex, polyurethane, and neoprene gloves to 18 antineoplastic drugs. *Am J Health Syst Pharm*. 1 déc 1999;56(23):2450-3.
93. Capron A, Destree J, Jacobs P, Wallemacq P. Permeability of gloves to selected chemotherapeutic agents after treatment with alcohol or isopropyl alcohol. *Am J Health Syst Pharm*. 1 oct 2012;69(19):1665-70.
94. Glehen O, Cotte E, Kusamura S, Deraco M, Baratti D, Passot G, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Nomenclature and modalities of perfusion. *J Surg Oncol*. 15 sept 2008;98(4):242-6.
95. DeJoy DM, Smith TD, Woldu H, Dyal M-A, Steege AL, Boiano JM. Effects of organizational safety practices and perceived safety climate on PPE usage, engineering controls, and adverse events involving liquid antineoplastic drugs among nurses. *J Occup Environ Hyg*. 2017;14(7):485-93.
96. Becker K, Schulz C, Kaus S, Seiwert M, Seifert B. German Environmental Survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in the urine of the German population. *Int J Hyg Environ Health*. janv 2003;206(1):15-24.
97. Hoet P, Jacquerye C, Deumer G, Lison D, Haufroid V. Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium. *Clin Chem Lab Med*. avr 2013;51(4):839-49.
98. Andréasson SN, Anundi H, Sahlberg B, Ericsson C-G, Wälinder R, Enlund G, et al. Peritonectomy with high voltage electrocautery generates higher levels of ultrafine smoke particles. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. juill 2009;35(7):780-4.
99. Näslund Andréasson S, Mahteme H, Sahlberg B, Anundi H. Polycyclic aromatic hydrocarbons in electrocautery smoke during peritonectomy procedures. *J Environ Public Health*. 2012;2012:929053.

AUTEUR : Nom : VAN DROMME

Prénom : Thomas

Date de soutenance : 05/10/2020

Titre de la thèse : Evaluation de l'exposition professionnelle aux agents cytotoxiques des professionnels de bloc opératoire lors de la Chimiothérapie Hyperthermique Intra-Péritonéale.

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : *Médecine du Travail*

DES + spécialité : *DES de Médecine du Travail*

Mots-clés : antineoplastic agents – occupational exposure – heated intraperitoneal perioperative chemotherapy - hipec

Résumé :

Contexte : la chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale est une procédure utilisée dans le cadre du traitement de la carcinose péritonéale. Cette technique apparue il y a plusieurs décennies est en pleine expansion aujourd'hui et introduit de nouveaux risques au sein du bloc opératoire avec la manipulation d'agents cytotoxiques. Il existe une nécessité d'analyser ce risque et d'évaluer l'exposition des agents hospitaliers impliqués lors de l'intervention.

Méthode : l'évaluation du risque a été effectuée par l'intermédiaire de prélèvements surfaciques réalisés à des points d'intérêt et cela à différents temps de la procédure. Des échantillons urinaires ont été prélevés lors du pic d'excrétion du cytotoxique. Ces prélèvements se sont déroulés lors d'une intervention à ventre ouvert et une intervention à ventre fermé, utilisant le Cisplatine.

Résultats : un total de 29 prélèvements de surface et 10 prélèvements urinaires ont été obtenus. Les prélèvements de surface objectivent une contamination environnementale certaine notamment sur le sol du bloc opératoire, sur l'appareil administrant la chimiothérapie ainsi que sur les gants des différents agents. Par ailleurs, aucune contamination sur les mains des agents n'est retrouvée. Les échantillons urinaires ne mettent pas en évidence de contamination interne des agents.

Conclusion : le risque d'exposition des agents hospitalier intervenant lors de la CHIP aux agents cytotoxiques est réel. En revanche, aucune contamination significative n'a été relevée lors des prélèvements urinaires. Ces résultats sont en faveur d'une efficacité des équipements de protection collective et individuelle mis en place.

Composition du Jury :

Président : Madame le Professeur Annie SOBASZEK

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Philippe ZERBIB
Madame le Professeur Sophie FANTONI-QUINTON**

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Edouard DALLE