

Expositions professionnelles aux médicaments cytotoxiques lors des chimiothérapies intrapéritonéales pressurisées par aérosols (PIPAC)

AUTEURS :

S. Ndaw¹, O. Hanser¹, N. Bakrin², S. Cavezza³, V. Clamagirand⁴, E. Jouve⁴, C. Hédouin-Langlet³, M. Melczer¹, M. Vidal⁵, A. Robert¹

1. Département de Toxicologie et Biométrie, INRS, Vandœuvre-lès-Nancy

2. Service de chirurgie générale et digestive, Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon

3. Laboratoire de Toxicologie Industrielle, CRAMIF, Paris

4. Unité Pathologies Professionnelles Prélèvements Chimie – Service Prévention – CARSAT Bretagne, Nantes

5. Service de Santé au Travail de la Haute-Loire, Le Puy en Velay

EN RÉSUMÉ

La première chimiothérapie intrapéritonéale pressurisée par aérosols (PIPAC) a été réalisée, en France, en 2015 au Centre hospitalier Lyon-Sud. Toutefois, les risques liés à la procédure pour les professionnels sont peu documentés. Des prélèvements urinaires et des prélèvements de surfaces ont été réalisés dans trois hôpitaux à l'occasion de cinq procédures de PIPAC avec du cisplatine. Les résultats mettent en évidence des contaminations des sols, ainsi que de fortes contaminations des injecteurs, qui persistaient après le nettoyage. En revanche, la biométrie n'a pas montré d'exposition significative au platine. Ces résultats suggèrent que les mesures de prévention mises en place permettent de limiter l'exposition des équipes et soulignent l'importance d'utiliser des protocoles de nettoyage adaptés.

MOTS CLÉS

Produit
cytotoxique /
Cytostatique /
Personnel
soignant /
Médicament /
Surveillance
biologique /
Contamination /
Biométrie /
Milieu de soins

Dans nos jours, les options thérapeutiques de la carcinose péritonéale restent limitées et le pronostic est souvent réservé. Les taux de réponse positive à la chimiothérapie systémique « standard » sont faibles en raison de la pénétration limitée des médicaments cytotoxiques dans le péritoine. La chimiothérapie intrapéritonéale, qui consiste à administrer des médicaments cytotoxiques directement dans la cavité abdominale, est un traitement alternatif qui améliore les concentrations locales des médicaments. Elle est devenue au cours des deux dernières décennies une véritable alternative pour certains patients. La chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) est un traitement qui se déroule à

la fin d'une chirurgie cytoréductrice visant à éliminer toutes les tumeurs visibles de l'abdomen. Une solution de médicament cytotoxique chauffée à 42 °C est introduite dans la cavité péritonéale où elle agit pendant une période de 30 à 90 minutes avant d'être aspirée [1].

La chimiothérapie intrapéritonéale pressurisée par aérosols (PIPAC) est une nouvelle approche par laparoscopie (micro-chirurgie de la cavité abdominale), qui consiste à injecter les médicaments dans la cavité péritonéale sous la forme d'un aérosol sous pression, permettant une meilleure distribution dans la cavité abdominale et améliorant la pénétration du médicament dans les tissus [2, 3]. De plus, à la différence de la CHIP, cette technique moins

Expositions professionnelles aux médicaments cytotoxiques lors des chimiothérapies intrapéritonéales pressurisées par aérosols (PIPAC)

invasive permet une administration répétée des cytotoxiques, améliorant ainsi leur efficacité. Par ailleurs, les doses de chimiothérapie utilisées sont jusqu'à dix fois plus faibles, ce qui limite les effets indésirables généraux. La PIPAC a été réalisée en France pour la première fois en 2015 au Centre hospitalier Lyon-Sud. Plusieurs établissements hospitaliers français ont par la suite pratiqué cette technique.

Les médicaments cytotoxiques utilisés pour la PIPAC sont principalement les composés du platine (cisplatine, oxaliplatine), la doxorubicine et l'irinotécan. L'utilisation de ces médicaments est reconnue comme présentant un risque pour le personnel de santé [4] du fait de leur toxicité intrinsèque. La plupart de ces composés possède en effet des propriétés génotoxiques, reprotoxiques et/ou cancérogènes. L'exposition des pharmaciens et des soignants a été démontrée dans plusieurs études lors de la préparation et de l'administration [5 à 7]. Au cours d'une PIPAC, le personnel du bloc opératoire peut être exposé par inhalation d'aérosols, suite par exemple à un défaut d'étanchéité lors de la procédure d'injection, ou par contact cutané avec les surfaces ou dispositifs médicaux potentiellement contaminés. Le développement de la PIPAC a donc été accompagné de recommandations et de mesures de préventions destinées à maîtriser les risques d'exposition des personnels [8, 9]. Les principales mesures ont été présentées dans un article récent paru dans la revue *Références en Santé au Travail* [10]. Toutefois, les données sur les expositions des personnels lors de l'administration de cytotoxiques par PIPAC sont encore peu nombreuses pour rendre compte de l'efficacité de ces

mesures, la technique étant relativement récente. Solass et al. [8] et Willaert et al. [11] n'ont pas détecté de platine dans des échantillons d'air collectés lors d'une PIPAC, ni sur les surfaces de travail suite à la procédure. De même, le suivi de deux chirurgiens réalisé par Graversen et al. [12] n'a pas permis de détecter du platine dans les échantillons sanguins recueillis. Plus récemment, Ametsbichler et al. [13] ont évalué la contamination de l'air et des surfaces dans deux hôpitaux et des niveaux de contaminations très variables des surfaces ont été rapportés.

Devant ce manque de données et leur hétérogénéité, les expositions des professionnels aux composés du platine lors de procédures de PIPAC ont été évaluées dans trois établissements hospitaliers, en étroite collaboration avec les équipes chirurgicales, les services de santé au travail, les caisses d'assurance retraite et de la santé au travail (CARSAT) et la Caisse régionale d'assurance maladie d'Île-de-France (CRAMIF). Des prélèvements de surfaces ont été effectués et les expositions aux sels de platine des équipes (chirurgiens, anesthésistes, infirmiers anesthésistes, infirmiers de bloc et agents de services hospitaliers) ont été évaluées par une biométrie urinaire.

MÉTHODE

Trois hôpitaux français (A, B, C) ont participé à cette étude en 2016-2017 et cinq procédures de PIPAC ont été suivies. Des prélèvements de surface ont été effectués sur divers supports après chaque procédure de PIPAC et après le nettoyage du bloc opératoire. Dans un

seul hôpital (hôpital A), des échantillons urinaires ont été recueillis auprès des personnels concernés.

DESCRIPTION DES PROCÉDURES DE PIPAC

La PIPAC se déroule sous anesthésie générale. Deux trocarts à ballonnets sont insérés dans l'abdomen du patient au travers de deux petites incisions. Le chirurgien réalise d'abord un pneumopéritoine (introduction d'air dans la cavité abdominale), puis une exploration de l'abdomen et une évaluation de l'étendue de la carcinose péritonéale sont effectuées à l'aide d'une caméra. Des biopsies sont réalisées. Un nébuliseur, qui permet de projeter la chimiothérapie sous forme de fines gouttelettes, est ensuite introduit. Cet appareil est connecté à un injecteur haute pression (**photo 1**). Le patient est recouvert d'une housse transparente pour limiter les projections. Cette housse est connectée à un système d'aspiration indépendant équipé d'un filtre pour prévenir la diffusion d'aérosols. La chimiothérapie est ensuite injectée en quelques minutes sous forme d'aérosol, puis laissée en suspension dans le ventre gonflé pendant trente minutes. Pour limiter les risques d'exposition, en cas de déconnexion d'un trocart par exemple, aucun membre de l'équipe n'est présent dans le bloc opératoire durant la chimiothérapie, celle-ci étant contrôlée depuis une pièce voisine au moyen d'une télécommande. À la fin de la chimiothérapie, une exsufflation est réalisée en circuit fermé sur le filtre pour évacuer l'aérosol, les trocarts sont retirés et les incisions sont refermées. Le patient est transféré en salle de réveil. L'équipe dispose ensuite le matériel à usage unique dans des

containers à déchets cytotoxiques, et procède au nettoyage et à la décontamination des équipements et de la salle selon la procédure en vigueur.

Les procédures de PIPAC suivies ont été réalisées avec du cisplatine à des doses comprises entre 1,5 et 12,5 mg. L'équipe chirurgicale était équipée de charlottes, de blouses jetables, de gants en latex, de masques respiratoires FFP2/FFP3, de lunettes de protection et de sabots (avec éventuellement des sur-chaussures). Les chirurgiens étaient par ailleurs équipés de casques longs et imperméables et d'une double paire de gants.

SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DES EXPOSITIONS DANS L'HÔPITAL A

Tous les participants étaient volontaires et leur consentement a été recueilli avant le début de l'étude. L'équipe constituant le groupe « PIPAC » était composée de 5 personnes : chirurgien, anesthésiste, infirmier de bloc (IBODE), infirmier anesthésiste (IADE) et agent de services hospitaliers (ASH). Les participants ont recueilli toutes leurs mictions urinaires pendant 24 heures, à partir du lever, le jour de l'intervention, jusqu'au lever suivant. Chaque échantillon a par la suite été analysé séparément. Cette stratégie de prélèvement a été définie de façon à observer un éventuel pic d'excrétion de platine urinaire survenant environ 10 heures après l'exposition, comme indiqué dans la base de données Biotox (www.inrs.fr/biotox).

Un groupe « témoins », issu du département d'ophtalmologie et non professionnellement exposé aux sels de platine, a également été suivi. Il était aussi composé de 5 personnes : anesthésiste, chirurgien, ASH, IADE et interne en

chirurgie. Les témoins ont recueilli leurs urines au début et à la fin de la journée de travail pendant deux jours consécutifs.

PRÉLÈVEMENTS SUR LES SURFACES

Les prélèvements de surface ont été réalisés dans les trois hôpitaux par essuyage à l'aide d'une lingette imbibée d'eau (GhostWipe®), après la procédure de PIPAC et après le nettoyage. Le préleveur (photo 2) changeait de gants à chaque prélèvement pour éviter les contaminations. Les surfaces prélevées ont été choisies car elles représentaient soit une source de contamination (injecteur PIPAC, table d'opération), soit une source de propagation de la contamination potentielle (sabots, sols), soit un intérêt majeur pour l'évaluation de l'exposition (mains et gants des professionnels). Une seule lingette a été utilisée pour faire le prélèvement sur les deux mains et/ou les deux gants d'une même personne. Les surfaces planes ont été le plus souvent prélevées avec un gabarit de 10x10 cm (100 cm²) ; pour les objets non-plats, toute la surface a été prélevée.

Deux campagnes de prélèvements ont été réalisées à quelques mois d'écart dans les hôpitaux A et B, afin d'évaluer l'impact de modifications mises en place dans l'intervalle. Dans l'hôpital A, ces modifications consistaient en la pose de tapis absorbants supplémentaires sur le sol autour de la table d'opération, à l'élimination de toute contamination visible sur les surfaces par essuyage avant de procéder au nettoyage, au démontage de l'injecteur pour faciliter le nettoyage et à l'utilisation d'au moins deux lingettes pour le nettoyage des différentes parties de l'injecteur. Dans l'hôpital B, les

Photo 1 : Salle d'opération avant la procédure PIPAC avec, au premier plan à droite, l'injecteur PIPAC.

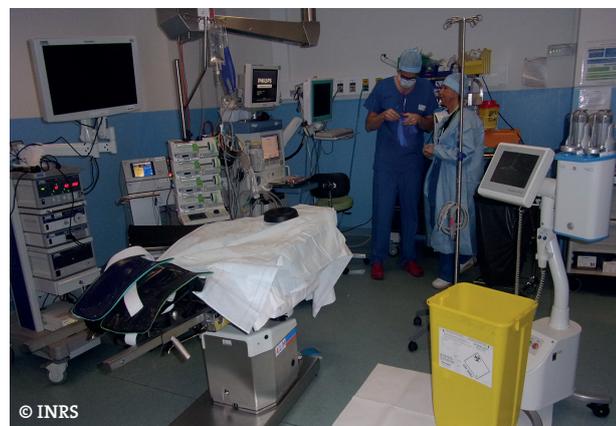


Photo 2 : Préleveur utilisant un gabarit de 10 cm de côté pour réaliser un prélèvement sur le sol.



modifications portaient principalement sur le changement de lingettes entre chaque équipement à nettoyer.

DOSAGE DU PLATINE DANS LES ÉCHANTILLONS URINAIRES ET DE SURFACES

Le platine a été utilisé comme indicateur biologique de l'exposition aux sels de platine et dosé dans les échantillons.

Les échantillons urinaires ont été acidifiés avec de l'acide nitrique à 2 % de façon à éviter l'adsorption du platine sur les parois des flacons. Ils ont ensuite été dilués par 10 et analysés par plasma induit couplé à un spectromètre de masse (ICP-MS) pour quantifier le platine.

Le platine a été extrait des lingettes par bain à ultrasons durant

Expositions professionnelles aux médicaments cytotoxiques lors des chimiothérapies intrapéritonéales pressurisées par aérosols (PIPAC)

30 minutes en présence d'acide nitrique à 2 % puis directement dosé par ICP-MS.
Les limites de quantification (LQ) étaient de 10 ng/L dans les urines et de 0,11 ng par lingette pour les échantillons de surface.

RÉSULTATS

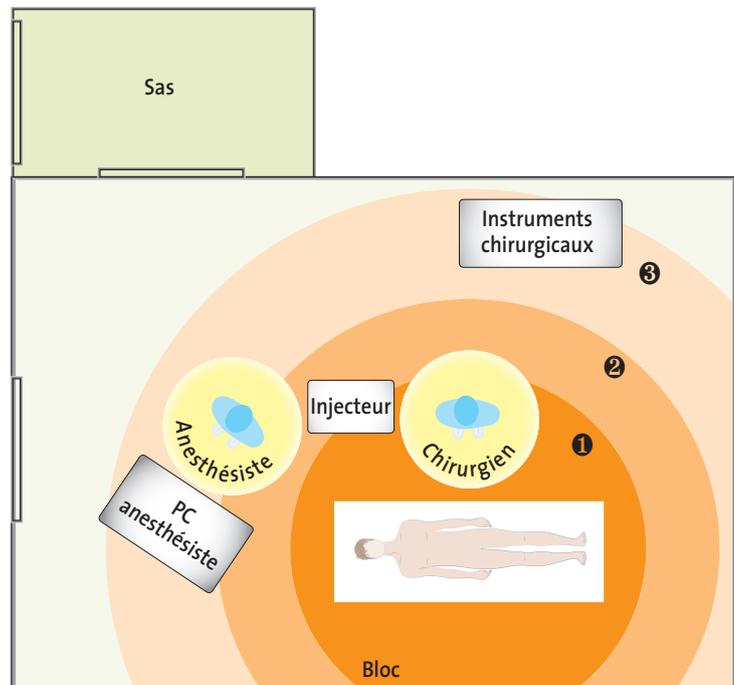
CONTAMINATION DES SURFACES

Au total, 91 prélèvements ont été réalisés sur les surfaces : 39, 30 et 22 prélèvements dans les hôpitaux A, B et C respectivement. Dans la mesure où il n'existe aucune norme concernant les quantités de médicaments cytotoxiques admissibles sur les surfaces et afin de faciliter la lecture des résultats, il a été fixé 2 bornes arbitraires pour le platine, établies à 10 fois (1 ng) et à 100 fois (10 ng) la limite de quantification de la méthode analytique.

CONTAMINATIONS DES SOLS ET DES SURFACES DE TRAVAIL

Les prélèvements sur les sols du bloc ont été classés en trois zones, de la plus proche (zone 1) à la plus éloignée (zone 3) de la table d'opération (figure 1). Le tableau I présente les quantités de platine dosées dans chaque prélèvement réalisé sur les sols des blocs opératoires et d'autres surfaces diverses. Les quantités mesurées sur les sols après la PIPAC variaient entre une valeur <LQ et 1 158 ng. Les contaminations étaient négligeables dans l'hôpital B. Elles étaient plus importantes dans l'hôpital C, avec des quantités comprises entre 4 à 8 ng/lingette. La contamination la plus importante, de 1 158 ng/lingette, a été relevée dans l'hôpital A, sur un prélèvement d'une goutte liquide visible en zone 2.

Figure 1 : Représentation schématique d'un bloc opératoire lors d'une procédure de PIPAC avec les zones 1, 2 et 3.



Les autres prélèvements, dans cet établissement, étaient plus faiblement contaminés.

Après le nettoyage du bloc opératoire, aucun prélèvement sur les sols ne présentait de contaminations supérieures à 1 ng/lingette dans les hôpitaux A et B. Cependant, dans l'hôpital C, les sols restaient contaminés, avec des contaminations supérieures après le nettoyage qu'après la PIPAC comme pour le prélèvement en zone 3 (8,36 ng/lingette après la PIPAC et 16 ng/lingette après le nettoyage).

Les prélèvements réalisés sur des surfaces diverses comme la table d'opération, le scialytique, la table portant les instruments chirurgicaux n'ont pas mis en évidence de contaminations notables. La housse recouvrant le patient dans l'hôpital C a présenté une contamination de 1,08 ng/lingette. Une contamination modérée (6,48 ng/lingette) a été mesurée sur un écran de contrôle dans l'hôpital B, après la PIPAC.

CONTAMINATIONS DE L'INJECTEUR

Les résultats des prélèvements réalisés sur les injecteurs PIPAC sont présentés sur le tableau II. Des contaminations notables ont été quantifiées sur les différentes parties de l'injecteur dans les hôpitaux A et C. Tous les prélèvements effectués après la PIPAC étaient contaminés, avec des quantités maximales sur le porte-seringue où était installée la seringue de cisplatine, de 1164 ng/lingette dans l'hôpital A et 378 ng/lingette dans l'hôpital C. Le cache du porte-seringue, ainsi que la poignée et l'écran de l'injecteur étaient aussi contaminés à des niveaux moindres.

Ces contaminations persistaient après le nettoyage dans les trois établissements. Ainsi, sur le porte-seringue, les quantités de platine étaient de 574 et 658 ng/lingette dans les établissements A et C, respectivement. Il est à noter que la contamination sur ce porte-seringue était plus importante après le nettoyage dans l'hôpital C. La

↓ **Tableau I**

► **QUANTITÉ DE PLATINE MESURÉE DANS CHAQUE PRÉLÈVEMENT DE SURFACE DANS LES TROIS HÔPITAUX, APRÈS LA PIPAC ET APRÈS LE NETTOYAGE (en nanogrammes/lingette)**

base de l'injecteur était également nettement contaminée dans l'hôpital B.

De manière générale, les niveaux de platine sur l'injecteur après le nettoyage dans l'hôpital C semblent indiquer une plus grande contamination que dans les autres établissements.

CONTAMINATIONS DE L'INJECTEUR APRÈS MISE EN PLACE D' ACTIONS CORRECTRICES

L'efficacité des actions correctrices mises en place pour réduire les contaminations sur les sols et les injecteurs a été vérifiée lors d'une deuxième campagne de prélèvements dans les hôpitaux A et B (**tableau II**). Dans l'hôpital A, la contamination sur le porte-seringue après la PIPAC, mesurée à 41,7 ng/lingette, était plus de 20 fois plus faible. Elle était très nettement réduite après le nettoyage, passant à 2,14 ng/lingette. Dans l'hôpital B, les niveaux de contamination du porte-seringue et de la base de l'injecteur après le nettoyage étaient également plus faibles, passant de 164 ng/lingette lors de la 1^{re} intervention à 13,2 ng/lingette pour cette dernière. Des contaminations de l'injecteur, certes à des niveaux moindres, persistaient donc après nettoyage lors de cette deuxième campagne de prélèvements.

Des prélèvements sur les sols du bloc opératoire ont également été réalisés ; aucune contamination n'a été mise en évidence (résultats non présentés).

CONTAMINATION DES GANTS, MAINS ET CHAUSSURES

Des prélèvements sur les gants et/ou les mains ont été réalisés pour différents professionnels. De façon prévisible, la face externe des gants (paire extérieure) des chirurgiens pratiquant la PIPAC

Prélèvements dans le bloc opératoire	Hôpital A		Hôpital B		Hôpital C	
	Après PIPAC	Après nettoyage	Après PIPAC	Après nettoyage	Après PIPAC	Après nettoyage
Sol autour de la table d'opération - zone 1	0,13		0,33		4,25	5,54
Sol autour de la table d'opération - zone 2	1 158	0,50				
Sol autour de la table d'opération - zone 3	<LQ		0,43		8,36	16,0
Sol en dessous de l'injecteur	4,90	0,72				
Sol devant la porte donnant vers le sas	0,28	0,63		0,31	7,24	
Sol devant la porte donnant vers le couloir	0,49	0,36	0,26	0,44		
Poignée de porte vers le sas			<LQ			
Table d'opération	0,14					
Poignée du scialytique	0,18		0,58			
Souris du PC de l'anesthésiste	<LQ					
Table avec instruments chirurgicaux				0,71	0,21	0,35
Écran de contrôle				6,48		
Housse recouvrant le patient	<LQ		<LQ		1,08	

Les valeurs en vert et orange sont respectivement 10 fois (>1 ng/lingette) et 100 fois (>10 ng/lingette) supérieures à la limite de quantification (LQ=0,11 ng/lingette).

↓ **Tableau II**

► **QUANTITÉ DE PLATINE MESURÉE DANS CHAQUE PRÉLÈVEMENT SUR L'INJECTEUR PIPAC DANS LES TROIS HÔPITAUX, APRÈS LA PIPAC ET APRÈS LE NETTOYAGE (en nanogrammes/lingette)**

	Prélèvements sur l'injecteur PIPAC	Hôpital A		Hôpital B		Hôpital C	
		Après PIPAC	Après nettoyage	Après PIPAC	Après nettoyage	Après PIPAC	Après nettoyage
1 ^{re} campagne	Écran	0,27	<LQ			17,9	11,8
	Base de l'injecteur				164		
	Porte-seringue platine	1 164	574	0,32	3,69	378	658
	Poignée (devant les porte-seringues)	0,36	<LQ	0,27		3,87	35,1
	Cache du porte-seringue	54,6	4,63			11,3	18,0
2 ^e campagne (suivi)	Écran						
	Base de l'injecteur			9,10	13,2		
	Porte-seringue platine	41,7	2,14	0,45	0,49		
	Poignée (devant les porte-seringues)	0,54					
	Cache du porte-seringue	0,46	1,43				

Les valeurs en vert et orange sont respectivement 10 fois (>1 ng/lingette) et 100 fois (>10 ng/lingette) supérieures à la limite de quantification (LQ=0,11 ng/lingette).

Expositions professionnelles aux médicaments cytotoxiques lors des chimiothérapies intrapéritonéales pressurisées par aérosols (PIPAC)

était contaminée après l'intervention (tableau III). Les quantités mesurées sur les gants étaient de 1 572 ng dans l'hôpital A et de 49,1 ng dans l'hôpital C.

Dans la majorité des cas, une absence de contamination notable sur les mains (<1 ng/lingette) a été observée. Des quantités de platine égales à 2,62 et 5,45 ng/lingette ont cependant été dosées sur les mains d'un anesthésiste et d'un ASH, dans deux établissements différents.

Des contaminations ont également été observées sur les sabots du chirurgien dans l'hôpital C (136 ng/lingette) et de l'interne dans l'hôpital A (176 ng/lingette).

SURVEILLANCE BIOLOGIQUE PAR DOSAGE DU PLATINE URINAIRE DANS L'HÔPITAL A

Le tableau IV présente la distribution des concentrations en platine urinaire (exprimées en ng/L et en ng/g de créatinine) dans les groupes « témoins » et « PIPAC » dans l'hôpital A.

Le platine a été quantifié dans 13 échantillons sur 18 dans le groupe

↓ Tableau III

► **QUANTITÉ DE PLATINE MESURÉE DANS CHAQUE PRÉLÈVEMENT RÉALISÉ SUR LES GANTS, MAINS ET CHAUSSURES DES PROFESSIONNELS (en nanogrammes/lingette)**

	Quantité Pt (ng/lingette)	Hôpital A	Hôpital B	Hôpital C
Après PIPAC	Gants du chirurgien	1 572		49,1
	Mains du chirurgien	0,13	<LQ	0,1
	Sabots du chirurgien	<LQ		136
	Gants interne en chirurgie			6,1
	Mains interne en chirurgie	0,11	0,18	
	Sabots interne en chirurgie	176		
	Gants anesthésiste		0,21	0,4
	Mains anesthésiste	2,62	0,77	
	Gants IADE		0,22	
	Mains IADE	0,19	0,23	
	Mains Interne anesthésiste	0,12		
	Gants IBODE		1,45	1,9
	Mains IBODE	0,17	0,13	
Après nettoyage	GANTS ASH 1		0,40	
	Mains ASH 1	<LQ	0,43	
	Gants ASH 2		1,82	
	Mains ASH 2	<LQ	5,45	
	Mains ASH 3	<LQ		

Les valeurs en vert et orange sont respectivement 10 fois (>1 ng/lingette) et 100 fois (>10 ng/lingette) supérieures à la limite de quantification (LQ=0,11 ng/lingette).

↓ Tableau IV

► **DISTRIBUTION DES CONCENTRATIONS EN PLATINE URINAIRE DANS LES GROUPES TÉMOINS ET PIPAC DANS L'HÔPITAL A**

Unité	Groupe	N *	N>LQ	Concentration en platine								
				Minimum	25 ^e percentile	Médiane	75 ^e percentile	95 ^e percentile	Maximum	Moyenne géométrique	Écart-type géométrique	
ng/L	Témoins (5)	18	13	< LQ	< LQ	12	20	91	91	17	2,68	
	PIPAC (5)	23	11	< LQ	< LQ	< LQ	40	136	136	13	4,80	
ng/g de créatinine	Témoins (5)	18	13	< LQ	< LQ	9	23	81	81	13	2,77	
	PIPAC (5)	23	11	< LQ	< LQ	14	64	187	187	14	5,37	

La limite de quantification LQ est 10 ng/L

* N est le nombre d'échantillons

« témoins ». La médiane des concentrations dans ce groupe était de 12 ng/L (9 ng/g de créatinine) et une concentration maximale de 91 ng/L a été mesurée.

Dans le groupe « PIPAC », moins de la moitié des échantillons collectés (11 sur 23) présentait des niveaux quantifiables en platine urinaire. La médiane des concentrations dans ce groupe était inférieure à la limite de quantification de 10 ng/L et une concentration maximale de 136 ng/L a été mesurée. Aucun pic d'excrétion de platine urinaire n'a été observé dans les 24 heures suivant la procédure parmi les participants de ce groupe. Par conséquent, aucune distinction n'a été faite entre les moments de prélèvements (début et fin de poste) et l'ensemble des échantillons a été considéré pour comparer les deux groupes.

Les distributions des concentrations en platine urinaire étaient du même ordre de grandeur dans les deux groupes. Un modèle de régression linéaire mixte Tobit (tenant compte des valeurs inférieures à la limite de quantification) a été utilisé pour tester l'effet de la variable « groupe » sur les excréments urinaires de platine. Aucune différence statistiquement significative des concentrations de platine n'a été mise en évidence entre les deux groupes.

DISCUSSION

La prévention des risques professionnels a été prise en compte dès l'introduction de la chimiothérapie intrapéritonéale pressurisée par aérosols. L'administration d'un médicament sous forme d'aérosol induit de fait des risques d'exposition pour les professionnels. Les

situations exposantes peuvent être très variées : défaut d'étanchéité au niveau des trocarts, fuite au niveau de l'injecteur, système d'aspiration et de filtration défaillant, déversement lors du retrait des trocarts, contact avec les différentes surfaces contaminées, complications durant la procédure nécessitant une intervention urgente de l'équipe chirurgicale... L'évaluation des contaminations permet par conséquent de contrôler l'efficacité des mesures mises en place et de les améliorer le cas échéant.

La PIPAC étant une approche thérapeutique relativement récente, peu de données étaient disponibles sur les niveaux de contamination des surfaces et les niveaux d'exposition des personnels, à la différence des CHIP. Les expositions et les mesures de prévention lors des CHIP ont été plus largement documentées. Des données sur les niveaux d'exposition lors de procédures CHIP en France ont été publiées en 2018 par Ndaw et al. [7].

CONTAMINATION DES SURFACES

Le dosage du platine dans les prélèvements de surface a permis de cartographier les zones les plus contaminées et d'identifier les sources potentielles d'exposition. Des contaminations ont ainsi été mesurées sur la grande majorité des surfaces prélevées, notamment sur les sols et injecteurs. La contamination des sols dans les blocs opératoires pouvait provenir de fuites lors des retraits des trocarts et lors de la manipulation des différents instruments chirurgicaux. De tous les éléments composant l'injecteur, c'est le porte seringue qui était le plus fortement contaminé. Cette contamination persistait après le nettoyage à la fin de la procédure. Cela indique clairement

que le nettoyage n'était pas suffisamment efficace et qu'il y avait vraisemblablement une dissémination de la contamination sur toute la surface de l'injecteur et sur les autres équipements nettoyés également, si ce nettoyage est réalisé avec la même lingette. Il a en effet été constaté que les lingettes n'étaient pas systématiquement changées entre deux équipements à nettoyer.

Cela est d'autant plus préoccupant que les injecteurs sont généralement stockés, après les procédures, dans des espaces en dehors du bloc opératoire, où les personnels, non sensibilisés au risque d'exposition aux cytotoxiques, peuvent toucher ces surfaces sans être protégés par un port de gants. Il est donc essentiel d'identifier les injecteurs comme potentiellement contaminés.

Un suivi effectué quelques mois plus tard dans les hôpitaux A et B après amélioration des procédures de nettoyage, a montré une moindre contamination de l'injecteur. Il est par conséquent essentiel de disposer de procédures de nettoyage dont l'efficacité a été évaluée afin d'éviter toute contamination récurrente dans le bloc opératoire, sur l'injecteur et les différentes surfaces. Il est par ailleurs essentiel de former et accompagner les équipes de nettoyage dans l'application de ces procédures ([encadré 1 page suivante](#)).

CONTAMINATION DES GANTS, MAINS ET CHAUSSURES

La contamination des faces externes des gants des chirurgiens était prévisible en raison des risques de contamination lors du retrait des trocarts et de la fermeture des incisions de la laparoscopie. Cependant, aucune contamination n'a été constatée sur les mains des chirurgiens après le retrait des gants. Des

Expositions professionnelles aux médicaments cytotoxiques lors des chimiothérapies intrapéritonéales pressurisées par aérosols (PIPAC)

↓ Encadré 1

► PROCÉDURES DE NETTOYAGE DU BLOC OPÉRATOIRE ET DES ÉQUIPEMENTS

Les procédures de nettoyage devront être adaptées aux locaux et surfaces à nettoyer. Des recommandations ont été présentées dans un article paru dans la revue *Références en Santé au Travail* [10].

Il conviendra notamment de :

- réaliser le nettoyage de façon centripète, de la zone la moins contaminée à la zone la plus contaminée ;

- éliminer toute contamination visible sur les surfaces par essuyage avant de procéder au nettoyage ;
- changer de lingettes entre chaque équipement à nettoyer ;
- changer régulièrement de gants, démonter l'injecteur pour faciliter le nettoyage ;
- utiliser au moins 2 lingettes pour le nettoyage des différentes parties de l'injecteur.

traces de platine, à des niveaux très largement inférieurs aux quantités relevées sur les gants des chirurgiens, ont été détectées sur les gants des IBODE, IADE et anesthésistes. Les contaminations sur les mains restaient également très faibles. Des contaminations modérées ont également été mises en évidence sur les gants et les mains des ASH chargées de nettoyer les blocs. L'ensemble de ces éléments confirme l'importance du port de gants durant les PIPAC (double paire pour le chirurgien), de leur changement fréquent (notamment lors du nettoyage) et de la vigilance lors de leur retrait. Le port de sur-chaussures doit également être inclus dans les équipements de protection individuelle (EPI) recommandés pour les PIPAC pour tout le personnel. En effet, les sabots (non protégés par des sur-chaussures) peuvent être contaminés par des projections provenant du matériel et contaminer le sol du bloc opératoire et en dehors.

BIOMÉTROLOGIE

La mesure de la concentration urinaire en platine a déjà été utilisée pour évaluer les expositions des personnels de santé lors de la manipulation des médicaments anticancéreux. Ainsi, Turci et al. [14] ont

rapporté des niveaux de concentration variant de 920 à 1 300 ng/L dans une population de préparateurs en pharmacie. D'autres secteurs professionnels sont également concernés par un risque d'exposition au platine : police, orfèvrerie... Ainsi, une concentration urinaire moyenne de 470 ng/g de créatinine de platine a été rapportée pour les travailleurs de métaux précieux par Farago et al. [15]. Plus récemment, Vandebroek et al. [16] ont évalué les expositions au platine d'officiers de police lors d'entraînement en champs de tir ; la moyenne géométrique était de 57 ng/L (83 ng/g de créatinine). La population générale peut également être exposée au platine. Les principales sources d'exposition environnementale sont le trafic routier, les prothèses dentaires et mammaires, les bijoux, le port de pacemaker. La valeur de référence de la population générale belge a ainsi été estimée inférieure à 61 ng/L par Hoet et al. [17]. La concentration médiane en platine urinaire déterminée dans la population témoin de cette étude (12 ng/L) était inférieure à cette valeur de référence. L'analyse des urines de 24 heures collectées auprès de l'équipe n'a

pas montré d'augmentation des concentrations de platine liée à la PIPAC dans les suites de la procédure. Aucune différence significative des niveaux d'excrétion n'a été mise en évidence entre le groupe exposé et le groupe témoin. Par conséquent, aucune contamination des personnels de santé n'a été constatée suite à la mise en œuvre d'une procédure de PIPAC, malgré la contamination des surfaces. Le risque d'exposition au cisplatine durant la PIPAC apparaît donc faible dans les conditions de déroulement de l'activité telles que pratiquées lors de cette intervention. Cependant, une des limites de cette surveillance biométriologique est qu'elle ne portait que sur une seule procédure de PIPAC.

CONCLUSION

Cette étude a permis de documenter les expositions d'équipes réalisant des chimiothérapies intrapéritonéales pressurisées par aérosols et d'identifier les sources potentielles de contamination au cisplatine. L'absence de contamination des personnels, mise en évidence par la biométrie, semble indiquer que les PIPAC peuvent être menées en toute sécurité, à condition que les mesures de prévention soient toujours strictement respectées. Une vigilance constante est toutefois requise pour minimiser la contamination des surfaces, incluant des procédures de nettoyage efficaces.

Remerciements

Les auteurs remercient les hôpitaux et les équipes concernées pour leur participation à l'étude.

POINTS À RETENIR

- La chimiothérapie intrapéritonéale pressurisée par aérosols (PIPAC) est une nouvelle approche qui consiste à injecter les médicaments, par laparoscopie, dans la cavité péritonéale sous la forme d'un aérosol sous pression.
- Elle permet une meilleure distribution de la chimiothérapie dans la cavité abdominale et améliore la pénétration du médicament dans les tissus.
- L'équipe du bloc opératoire peut être exposée aux médicaments cytotoxiques par inhalation d'aérosols, suite par exemple à un défaut d'étanchéité lors de la procédure d'injection, ou par contact cutané avec les surfaces ou les équipements contaminés.
- Des contaminations au platine ont été détectées sur différentes surfaces, après la procédure de PIPAC et après le nettoyage.
- Des mesures de prévention doivent être appliquées pour maîtriser les risques d'exposition des personnels.
- Le nettoyage est une étape critique. Des procédures de nettoyage efficaces doivent être mises en œuvre pour éviter des contaminations rémanentes des surfaces.
- Toutes les équipes doivent être sensibilisées au risque d'exposition aux médicaments cytotoxiques.
- Il est essentiel de former et accompagner les équipes dans l'application des procédures.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 | GLEHEN O, COTTE E, KUSAMURA S, DERACO M ET AL. - Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: nomenclature and modalities of perfusion. *J Surg Oncol*. 2008 ; 98 (4) : 242-46.
- 2 | SOLASS W, HETZEL A, NADIRADZE G, SAGYNALIEV E ET AL. - Description of a novel approach for intraperitoneal drug delivery and the related device. *Zentralbl Chir*. 2011 ; 136 (05) : 28.
- 3 | TEMPPER CB - Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy as an innovative approach to treat peritoneal carcinomatosis. *Med Hypotheses*. 2015 ; 85 (4) : 480-84.
- 4 | NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), 2016 (www.cdc.gov/niosh/docs/2016-161/pdfs/2016-161.pdf).
- 5 | PETHRAN A, SCHIERL R, HAUFF K, GRIMM CH ET AL. - Uptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel. Part I: monitoring of urinary concentrations. *Int Arch Occup Environ Health*. 2003 ; 76 (1) : 5-10.
- 6 | HON CY, TESCHKE K, SHEN H, DEMERS PA ET AL. - Antineoplastic drug contamination in the urine of Canadian healthcare workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 2015 ; 88 (7) : 933-41.
- 7 | NDAW S, HANSER O, KENEPEKIAN V, VIDAL M ET AL. - Occupational exposure to platinum drugs during intraperitoneal chemotherapy. Biomonitoring and surface contamination. *Toxicol Lett*. 2018 ; 298 : 171-76.
- 8 | SOLASS W, GIGER-PABST U, ZIEREN J, REYMOND MA - Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): occupational health and safety aspects. *Ann Surg Oncol*. 2013 ; 20 (11) : 3504-11.
- 9 | HÜBNER M, GRASS F, TEIXEIRA-FARINHA H, PACHE B ET AL. - Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy. Practical aspects. *Eur J Surg Oncol*. 2017 ; 43 (6) : 1102-09.
- 10 | PASSERON J, GUILLEUX A, PILLIÈRE F - Prévenir les risques chimiques lors d'une chimiothérapie intrapéritonéale pressurisée par aérosolisation (CIPPA ou PIPAC). *Grand Angle TC 155. Réf Santé Trav*. 2016 ; 147 : 29-39.
- 11 | WILLAERT W, SESSINK P, CELEN W - Occupational safety of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). *Pleura Peritoneum*. 2017 ; 2 (3) : 121-28.
- 12 | GRAVERSEN M, PEDERSEN PB, MORTENSEN MB - Environmental safety during the administration of Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC). *Pleura Peritoneum*. 2016 ; 1 (4) : 203-08.
- 13 | AMETSBICHLER P, BÖHLANDT A, NOWAK D, SCHIERL R - Occupational exposure to cisplatin/oxaliplatin during Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC)? *Eur J Surg Oncol*. 2018 ; 44 (11) : 1793-99.
- 14 | TURCI R, SOTTANI C, RONCHI A, MINOIA C - Biological monitoring of hospital personnel occupationally exposed to antineoplastic agents. *Toxicol Lett*. 2002 ; 134 (1-3) : 57-64.
- 15 | FARAGO ME, KAVANAGH P, BLANKS R, KELLY J ET AL. - Platinum concentrations in urban road dust and soil, and in blood and urine in the United Kingdom. *Analyst*. 1998 ; 123 (3) : 451-54.
- 16 | VANDEBROEK E, HAUFROID V, SMOLDERS E, HONS L ET AL. - Occupational Exposure to Metals in Shooting Ranges: A Biomonitoring Study. *Saf Health Work*. 2019 ; 10 (1) : 87-94.
- 17 | HOET P, JACQUERYE C, DEUMER G, LISON D ET AL. - Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium. *Clin Chem Lab Med*. 2013 ; 51 (4) : 839-49.