Exposition et risques de contamination aux anticancéreux des soignants lors des chimiothérapies hyperthermiques intrapéritonéales

Simon Rodier

▶ **To cite this version:**

Simon Rodier. Exposition et risques de contamination aux anticancéreux des soignants lors des chimiothérapies hyperthermiques intrapéritonéales. Médecine humaine et pathologie. Normandie Université, 2021. Français. NNT : 2021NORMC402 . tel-03187541

HAL Id: tel-03187541
https://theses.hal.science/tel-03187541

Submitted on 1 Apr 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité PHARMACIE

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Exposition et risques de contamination aux anticancéreux des soignants lors des chimiothérapies hyperthermiques intrapéritonéales

Présentée et soutenue par
Simon RODIER

Thèse soutenue publiquement le 11/03/2021 devant le jury composé de		
M. PASCAL ODOU	Professeur des universités PraticienHosp, 59 CHRU de LILLE	Rapporteur du jury
Mme PAULINE POINOT	Maître de conférences HDR, Université de Poitiers	Rapporteur du jury
M. REMY COLLOMP	Praticien hospitalier, CHU De Nice	Membre du jury
Mme CLARISSE EVENO	Professeur des universités PraticienHosp, 59 CHRU de LILLE	Membre du jury
Mme SOPHIE NDAW	Responsable d'Etude, INRS	Membre du jury
M. GUILLAUME SAINT-LORANT	Maître de conférences, praticien hosp., Université Caen Normandie	Membre du jury
M. RAPHAEL DELEPEE	Professeur des universités, Université Caen Normandie	Directeur de thèse
M. NICOLAS SIMON	Professeur des universités PraticienHosp, 59 CHRU de LILLE	Président du jury

Thèse dirigée par RAPHAEL DELEPEE, Aliments bioprocédés toxicologie environnements

UNIVERSITÉ CAEN NORMANDIE

ED 497 NBISE
Normande de Biologie Intégrative, Santé, Environnement

UR ABTE EA-4651
Aliments Bioprocédés Toxicologie Environnements

Ces travaux de thèse ont été réalisés au sein de l'unité de recherche EA 4651 Aliments, Bioprocédés, Toxicologie, Environnements (ABTE), sous la double tutelle des Universités de Caen et de Rouen, et plus particulièrement au sein de l'équipe Toxicologie de l'Environnement, Milieux Aériens, Cancers (ToxEMAC). Cette équipe est hébergée au sein du bâtiment recherche du Centre de Lutte Contre le Cancer François Baclesse de Caen.

Remerciements

*Je tiens tout d'abord à remercier mes deux rapporteurs, le **Dr Pauline Poinot** de l'Université de Poitiers et le **Pr Pascal Odou** de l'Université de Lille, pour m'avoir fait l'honneur d'examiner ce travail. Je leur suis très reconnaissant du temps accordé pour la lecture critique de ce manuscrit. Je suis également très honoré de compter parmi mon jury de thèse les **Prs Clarisse Eveno** et **Nicolas Simon** de l'Université de Lille, le **Dr Sophie Ndaw** de l'INRS et le **Dr Rémy Collomp** du CHU de Nice. Merci à vous d'avoir accepté de juger ce travail et de me permettre de bénéficier de votre expertise concernant la CHIP, la biométrologie et l'étude de l'exposition des professionnels de santé aux anticancéreux.*

*Je remercie également tous ceux qui ont soutenu et contribué à ce projet. En premier lieu, les **Prs Khaled Meflah** et **Marc-André Mahé**, pour leur accueil au sein du CLCC de Caen. Je remercie également le **Pr François Sichel** qui m'a permis de préparer mon doctorat au sein de l'unité ABTE.*

Guillaume, *depuis 2012 et le début de mon internat, j'ai su trouver en toi le pharmacien animé par l'amélioration continue de la qualité des prestations pharmaceutiques et de la prise en charge médicamenteuse. Tu m'as permis de m'épanouir dans la gestion des risques, la recherche transversale et l'enseignement. Je te remercie très sincèrement de ton soutien durant ces années.*

Raphaël, *depuis le démarrage de ce projet de recherche, tu as su me transmettre avec énergie et dynamisme ta vision de chimiste et plus globalement de toutes les techniques permettant de repousser toujours plus loin les limites de quantification ! Ton optimisme m'a permis de transformer les problèmes en solutions, les obstacles en tremplins, et c'est un plaisir de pouvoir encore aujourd'hui bénéficier de tes conseils. Merci à toi pour ces années de collaborations.*

*Je remercie très chaleureusement le **Dr Jean-Marc Guilloit** et toute son équipe du bloc opératoire avec qui nous avons pu échanger durant ces CHIP ! Tu as su donner de ta personne, dans tous les sens du terme ! Merci également au **Dr Agnès Palix** pour l'implication du service de santé au travail, et au **Dr Fabienne Divanon**, pour son soutien infaillible.*

*Un énorme merci à **Stéphanie** pour toutes ces manip' passées ensemble à faire, refaire et encore modifier, pour finalement réussir après de longues journées de mises au point ! Merci également aux membres du bureau des thèsards **Adeline**, **Héléna**, **Quentin** et **Antoine**, nous nous sommes souvent croisés, mais heureusement que vous étiez là ! Merci enfin à tous les stagiaires avec qui nous avons collaboré, et qui ont contribué, brique par brique, à ces travaux : **Anahita**, **Marine**, **Tess** et **Rebecca**, l'avenir de la recherche dépendra toujours de la génération qui nous succède, ne l'oublions pas !*

Cela fait 14 ans que je vis la pharmacie avec passion, et c'est avant tout grâce à vous, mes amis, ma belle-famille, ma famille et toi, Blandine.

A toi, petite mogette qui a su me donner le courage d'aller au bout de ce travail…

Sommaire

Liste des abréviations....8

Liste des figures....11

Liste des tableaux....13

Introduction....15

Première partie - L'exposition aux anticancéreux lors des chimiothérapies hyperthermiques intra-péritonéales (CHIP)....19

1. Exposition professionnelle aux anticancéreux en établissements de santé....20
2. Rappel sur le circuit des anticancéreux en établissements de santé....23
   - 2.1 La pharmacie à usage intérieur....23
   - 2.2 Le transport....24
   - 2.3 Les services de soins....25
   - 2.4 Les blocs opératoires manipulant des anticancéreux....27
3. La chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale....28
   - 3.1 Les indications de la CHIP....29
   - 3.2 Eligibilité à la CHIP....32
   - 3.3 Cytoréduction préalable à la CHIP....32
   - 3.4 Organisation et mode d'action de la CHIP....34
   - 3.5 Exposition aux chimiothérapies lors de la CHIP....37
4. Risques de contamination par les anticancéreux en CHIP....39
   - 4.1 Les anticancéreux utilisés....39
   - 4.2 Les risques de contamination liés à l'exposition aux anticancéreux lors des CHIP....48
5. Différentes voies de contamination des soignants....50
   - 5.1 Voie cutanée....51
   - 5.2 Voie respiratoire....52
   - 5.3 Voie digestive....53
6. Quels outils de protection pour les professionnels ?....53

6.1 Equipements de protection collective 53
6.2 Equipements de protection individuelle 58
6.3 Suivi médical des professionnels de santé 63
6.4 Evaluation et gestion des risques 72
7. Quels prélèvements et à quel moment ? 74
7.1 Prélèvements environnementaux 74
7.2 Prélèvements biologiques 77
8. Considérations analytiques des données étudiées pour l'évaluation de la contamination 80
8.1 Conservation, rendements et validation des méthodes 80
8.2 Limites de détection et de quantification 80
9. Nécessité de travaux complémentaires concernant le risque de contamination lors des CHIP 81

Deuxième partie - Evaluation du risque de contamination sanguine par l'irinotécan et ses principaux métabolites lors des CHIP au CLCC François Baclesse de Caen 83

1. Biométrologie des chimiothérapies 84
2. La CHIP au CLCC François Baclesse de Caen 86
2.1 Fréquence et protocoles de CHIP au CLCC de Caen 86
2.2 Etudes antérieures au CLCC de Caen 87
2.3 Outils de protection pour les professionnels impliqués en CHIP au CLCC de Caen 88
2.4 Equipements de protection individuelle lors des CHIP au CLCC de Caen 89
2.5 Organisations de travail lors des CHIP au CLCC de Caen 89
3. Méthode de dosage de l'irinotécan et de ses métabolites 91
3.1 Matériels et méthodes 91
3.2 Résultats et discussion 99
3.3 Conclusion sur la mise au point de la méthode de dosage 111
4. Application de la méthode de dosage 111
4.1 CHIP incluses pour l'analyse de la contamination sanguine 112
4.2 Ponctions veineuses des professionnels 112
4.3 Méthodes d'analyse 113

4.4 Résultats et discussion 113

5. Conclusion 121

Troisième partie - Comment réduire l'exposition et le risque de contamination par les anticancéreux lors des CHIP ? 125

1. Nécessité de réduire l'exposition lors des CHIP 126

1.1 Les différentes catégories de barrières 127

1.2 Les outils de la gestion des risques associés aux soins 128

1.3 Place du facteur humain dans la gestion des risques associés aux soins 129

2. Comment limiter l'exposition lors des CHIP ? 130

2.1 Optimisation des organisations de travail 130

2.2 Optimisation des équipements de protection collective 134

2.3 Optimisation des équipements de protection individuelle 137

2.4 Optimisation du nettoyage et de la gestion des déchets 138

2.5 Optimisation du processus de CHIP 140

2.6 Le suivi médical des professionnels de santé 144

2.7 Optimisation des actions de communication, de sensibilisation, de formation et d'habilitation des professionnels intervenant en CHIP 145

3. Création d'un module de formation en réalité virtuelle à 360° sur les risques liés aux chimiothérapies en CHIP 148

3.1 La simulation en santé 149

3.2 Création d'une plateforme d'apprentissage 360° sur les risques de contamination chimiques en CHIP 165

3.3 Utilisation du module de formation 176

3.4 Evaluation du module de formation 177

Conclusion générale 179

Bibliographie 183

Publications et communications 209

Liste des abréviations

5-FU : 5-fluorouracile

AA : acide acétique

ABC = ATP-*binding cassette* - transporteur à cassettes liant l'ATP

ALARA : *as low as reasonably achievable* - aussi bas que raisonnablement possible

ASH : agent des services hospitaliers

ASHP : *American Society of Health-system Pharmacists*

CHIP : chimiothérapie hyperthermique intra péritonéale

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CLCC : centre de lutte contre le cancer

CMR : cancérogène, mutagène et reprotoxique

CPP : comité pour la protection des personnes

CV : coefficient de variation

DACH : 1,2-diaminocyclohexane

DASRIA : déchet d'activités de soins à risques infectieux et assimilés

DM : dispositif médical

DPC : développement professionnel continu

EI : étalon interne

EMA : E*uropean Medicines Agency* - Agence Européenne des Médicaments

EPC : équipement de protection collective

EPI : équipement de protection individuelle

EPP : évaluation des pratiques professionnelles

FDA : *Food and Drug Administration*

FFP : *filtering facepiece particles* - pièce faciale filtrante contre les particules

GDRAS : gestion des risques associés aux soins

HAS : Haute Autorité de Santé

HEPA : *high efficiency particles air filter* - haute efficacité pour les particules de l'air

IADE : infirmier anesthésiste diplômé d'état

IBE : indicateur biologique d'exposition

IBODE : infirmier de bloc opératoire diplômé d'etat

IC50 : concentration inhibitrice médiane

ICC : indice de contact cytotoxique

ICP-MS : *inductively coupled plasma mass spectrometry* - spectromètre de masse à plasma à couplage inductif

INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité

IPC : index péritonéal de carcinose

IV : intra-veineux

LLOQ : *lower limit of quantification* - limite basse de quantification

LMS : *learning management system* - plateforme d'apprentissage en ligne

LOD : *limit of detection* - limite de détection

logP : logarithme du coefficient de partage

LOQ : *limit of quantification* - limite de quantification

MAR : médecin anesthésiste réanimateur

MeCN : acétonitrile

MRM : *multiple ion monitoring*

MS : *mass spectrometry* - spectrométrie de masse

NIOSH : *National Institute for Occupational Safety and Health*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OSHA : *Occupational Safety and Health Administration*

PECM : prise en charge médicamenteuse

PIPAC : *pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy* - chimiothérapie péritonéale pressurisée par aérosols

pKa : potentiel logarithmique de constante d'activité

POI : *point of interest* - point d'intérêt

PUI : pharmacie à usage intérieur

QC : *quality control* - contrôle qualité

RENAPE : réseau national de prise en charge des tumeurs rares du péritoine

RSMQ : responsable du système de management de la qualité

SBE : surveillance biologique des expositions

SF2H : société française d'hygiène hospitalière

SPE : *solid phase extraction* - extraction sur phase solide

UFR : unité de formation et de recherche

UHPLC-MS/MS : *ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometer* - chromatographie en phase liquide ultra haute performance couplée à la spectrométrie de masse

ULOQ : *upper limit of quantification* - limite haute de quantification

UPAC : unité de préparation des anticancéreux

VLEP : valeur limite d'exposition professionnelle

VR : *virtual reality* - réalité virtuelle

ZAC : zone à atmosphère contrôlée

Liste des figures

Figure 1 : étapes du processus d'utilisation des chimiothérapies au cours desquelles les professionnels peuvent être contaminés par ces médicaments. 22

Figure 2 : exemple d'affiches et flyers pouvant être utilisés pour rappeler les bonnes pratiques de manipulation des chimiothérapies (d'après http://www.inrs.fr/publications/essentiels/medicaments-cytotoxiques.html). 27

Figure 3 : survie globale de patients traités par cytoréduction complète associée à une CHIP (n=48), comparée aux patients traités par un protocole de chimiothérapie IV seule (n=48). La médiane de survie globale des patients ayant bénéficié d'une CHIP (62,7 mois) est statistiquement supérieure ($p < 0,05$) à celle des patients traités par chimiothérapie IV seule (23,9 mois) [101]. 30

Figure 4 : division de l'abdomen en 13 régions pour le calcul de l'index péritonéal de carcinose (IPC) selon Sugarbaker [106,107]. 31

Figure 5 : schéma de montage d'un dispositif médical de réchauffement et de circulation de chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale, d'après « www.mesothelioma.com ». 35

Figure 6 : système d'administration et montage du cadre pour réalisation de la technique du colisée, photographies, d'après Dagois *et al.* [126]. 37

Figure 7 : principaux métabolites de l'oxaliplatine obtenus par transformation spontanée et métabolisation. 42

Figure 8 : principaux métabolites de l'irinotécan obtenus par fonctionnalisation et métabolisation. 43

Figure 9 : concentrations plasmatiques d'irinotécan (●), d'APC (○), de SN-38G (□) et de SN-38 (■) chez un patient ayant reçu 350 mg/m^2 d'irinotécan IV [149]. 45

Figure 10 : métabolisme et élimination de l'irinotécan dans l'organisme d'après [149,152,153,158,159,161]. 46

Figure 11 : équilibre entre les isoformes lactone/carboxylate de l'irinotécan selon le pH. 48

Figure 12 : dispositif de protection de l'abdomen proposé par l'équipe de Benoit *et al.* [189]. 54

Figure 13 : précipitation des protéines du plasma et des globules rouges avant extraction sur phase solide (SPE). 93

Figure 14 : rendements d'extraction de l'étape de SPE pour l'irinotécan, le SN-38 et l'APC dans le plasma et dans les érythrocytes en conditions acide (acide formique 0,1 %) et basique (ammoniaque 0,01 %).....104

Figure 15 : chromatogrammes obtenus dans le plasma pour une courbe d'étalonnage à 66,7 pg/mL (A), un échantillon blanc avec EI (B), échantillon prélevé le 02/02/2016 chez le chirurgien (C) et échantillon prélevé le 01/03/2016 chez le chirurgien (D).....114

Figure 16 : chromatogrammes obtenus dans les érythrocytes pour une courbe d'étalonnage à 66,7 pg/mL (A), un échantillon blanc avec EI (B), échantillon prélevé le 02/02/2016 chez le chirurgien (C) et échantillon prélevé le 01/03/2016 chez le chirurgien (D).....115

Figure 17 : représentation schématique des barrières de prévention, récupération, atténuation utilisables pour sécuriser l'utilisation des chimiothérapies lors des CHIP d'après le guide « Mettre en œuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé » de la Haute Autorité de Santé (HAS) [267]. 128

Figure 18 : les principaux outils de la gestion des risques associés aux soins d'après le guide « Mettre en œuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé » de la Haute Autorité de Santé (HAS) [267]. 129

Figure 19 : représentation des quatre étapes fondamentales d'un modèle de formation/habilitation. 148

Figure 20 : le format classique de la simulation en santé. 150

Figure 21 : modèle de Kirkpatrick, basé sur 4 niveaux et permettant l'évaluation d'une formation, modifié d'après D. Kirkpatrick [306]. 152

Figure 22 : les différentes techniques de simulation en santé, modifié d'après G. Chiniara [304]. .153

Figure 23 : pyramide d'apprentissage adaptée d'après E. Dale [310]. 154

Figure 24 : avantages d'une formation par simulation numérique. 156

Figure 25 : un exemple de casque de réalité virtuelle (POCKEYES®, VRV Prod). 164

Liste des tableaux

Tableau 1 : *performance status* de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) utilisé pour évaluer l'état de santé du patient relevant d'une CHIP. 33

Tableau 2 : *index eastern cooperative oncology group* (ECOG) utilisé pour évaluer l'état de santé du patient relevant d'une CHIP.....34

Tableau 3 : critères de classement des agents selon le degré d'indication de cancérogénicité d'après le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC). 40

Tableau 4 : principaux paramètres pharmacocinétiques obtenus chez des patients (n=33) ayant reçu 350mg/m^2 d'irinotécan IV, d'après Rivory *et al.* [149].....44

Tableau 5 : classification issue du CIRC et propriétés physicochimiques des principaux anticancéreux utilisés lors des CHIP.....51

Tableau 6 : techniques de CHIP, chimiothérapies utilisées, durée et température du bain de chimiothérapie et nombre de professionnels dans la salle d'opération.....55

Tableau 7 : équipements de protection individuelle et collective (EPI et EPC), procédures, formation et suivi des membres de l'équipe opératoire.....60

Tableau 8 : type de masques FFP et chirurgicaux en fonction du pourcentage d'aérosols arrêtés d'après les normes EN 14683 et NF EN 149 + A1 [207,208].....63

Tableau 9 : échantillons environnementaux collectés, étapes pré-analytiques, analytiques et résultats. 76

Tableau 10 : échantillons biologiques collectés chez les professionnels de santé du bloc, heure de prélèvement, données pré-analytiques, analytiques et résultats.....79

Tableau 11 : équipements de protection individuelle utilisés par le chirurgien et l'aide opératoire. .90

Tableau 12 : transitions MRM utilisées dans la méthode de détection MS/MS. Les ions de produit MRM entre parenthèses sont des utilisations comme transitions de confirmation.....95

Tableau 13 : pKa, caractère acide/basique et zone de pH isoélectrique selon les molécules analysées. 101

Tableau 14 : fidélité et exactitude inter-jour (n=9) et intra-jour (n=5) dans les échantillons de plasma. 106

Tableau 15 : fidélité et exactitude inter-jour (n=9) et intra-jour (n=5) dans les échantillons de globules rouges. 107

Tableau 16 : signaux nets correspondant aux valeurs critiques et minimales détectables pour l'irinotécan, le SN-38 et l'APC, dans les échantillons de plasma de globules rouges. 108

Tableau 17 : coefficients d'extraction et effets matrices dans les deux matrices biologiques : plasma et globules rouges. 109

Tableau 18 : conditions des CHIP, contamination du sang total, plasma et des globules rouges du chirurgien par l'irinotécan, le SN-38, l'APC et l'oxaliplatine. <50 signifie que le composé était détecté mais à une concentration inférieure à la limite de quantification (50 pg/mL). 116

Tableau 19 : ensemble des sept axes de travail à mettre en œuvre pour maîtriser l'exposition des professionnels aux chimiothérapies lors des CHIP. 131

Tableau 20 : comparaison de la simulation synthétique, du jeu sérieux en parcours immersif à 360° ou en image de synthèse pour créer un module de formation en réalité virtuelle à 360° sur les risques liés aux chimiothérapies en CHIP. 162

Introduction

En France, avec 400 000 nouveaux cas et 150 000 décès estimés en 2018, le cancer est la première cause de mortalité chez l'homme et la seconde chez la femme [1]. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) annonçant une augmentation de 70 % du nombre de nouveaux cas au cours des vingt prochaines années, une progression constante du nombre de personnes à prendre en charge est attendue [2].

En parallèle de l'augmentation du nombre de cancers, leur prise en charge est en constante évolution, concernant à la fois ses aspects préventif, diagnostique et curatif. Ainsi, les politiques de santé publique mises en œuvre conjointement à des techniques chirurgicales, radiothérapeutiques et médicamenteuses toujours plus efficaces ont grandement amélioré la morbi-mortalité des patients. La mortalité a régressé d'environ 1 % par an depuis les années 1980, conduisant à un nombre de patients atteints de cancer prise en charge toujours plus élevé [1]. Depuis une vingtaine d'années, de nombreux experts définissent dorénavant le cancer comme une maladie chronique [3].

Ces données populationnelles ont un effet direct sur l'activité hospitalière globale de cancérologie, qui ne fait qu'augmenter au fil des ans avec, en 2018, 1,2 millions de patients hospitalisés en lien avec le diagnostic, le traitement ou la surveillance d'un cancer. Parmi ces prises en charge, près de 40 % concernent la chimiothérapie avec 2,8 millions de séances ou séjours par an [1]. Ainsi, entre 2006 et 2018, le nombre de patients traités par chimiothérapie a augmenté de plus de 40 % [1,4].

L'augmentation du nombre de patients à prendre en charge conduit à une majoration de prescriptions de chimiothérapies qui sont toujours plus nombreuses à être commercialisées et utilisées au sein des établissements de santé [5]. Plus de 90 % de cette activité de chimiothérapie est réalisée en ambulatoire, soit environ 2 500 000 séances/an, en forte augmentation depuis 10 ans [1]. L'utilisation de chimiothérapies concerne ainsi aujourd'hui plus de 30 % des établissements de santé et environ 8 % des soignants, soit 90 000 personnes, qui sont en contact direct ou indirect avec ces médicaments [1,6].

Parmi les anticancéreux de l'arsenal thérapeutique actuel, les plus utilisés sont toujours les chimiothérapies anticancéreuses conventionnelles, intitulées plus simplement « chimiothérapies » dans la suite de cette thèse [5]. En effet, malgré l'arrivée depuis une vingtaine d'années de thérapies ciblées, l'utilisation des chimiothérapies est toujours majeure en France, s'expliquant par plusieurs phénomènes : nécessité de polychimiothérapies, augmentation des besoins populationnels,

allongement de la durée de prise en charge, utilisation des chimiothérapies dans plusieurs lignes de traitement. Ainsi, plus de 50 principes actifs sont utilisés et manipulés en établissements de santé [5]. Ce sont donc des dizaines de kilogrammes de molécules de chimiothérapies qui sont manipulées dans les établissements de santé : réceptionnées, stockées, reconditionnées, emballées, déballées, administrées, excrétées, bionettoyées et éliminées.

Ces chimiothérapies sont considérées comme des médicaments à risque [7]. En effet, ils conjuguent de multiples risques concernant, dans les établissements de soins, à la fois l'environnement, les soignants, les patients et plus largement tous les usagers, faisant ainsi de la sécurité de leur emploi un enjeu majeur [5,7–10].

La protection du patient, au centre de toutes les attentions, est aujourd'hui largement maîtrisée du diagnostic du cancer jusqu'au suivi des récidives. Liée à cela, la protection du produit est aujourd'hui assurée par une centralisation obligatoire de toute préparation de chimiothérapie dans une zone à atmosphère contrôlée (ZAC) et des contrôles pré-, per- et post-préparation, répondant aux bonnes pratiques de préparation et d'administration [11–15].

Concernant les risques liés à l'exposition et la contamination de l'environnement, des soignants et des usagers, les principales recommandations émises depuis les années 2000, imposant notamment de nombreux équipements de protection individuelle (EPI) et collective (EPC) pour minimiser le risque de contamination, sont aujourd'hui établies [14,16,17]. Elles concernent en particulier le travail en isolateur ou sous hotte, le port de casaques, gants et masques à usage unique et changés périodiquement, la maintenance et l'entretien régulier du matériel et des zones de travail. Malgré ces recommandations, les études concluent à une contamination résiduelle des environnements de soins et du personnel manipulant ces anticancéreux et renforcent l'intérêt de poursuivre les études sur l'exposition et la contamination par les anticancéreux en milieu professionnel [18–20].

Ainsi, la recherche d'ultra-traces de chimiothérapies dans l'organisme des soignants, en particulier ceux exerçant dans les zones les plus à risque de contamination, doit permettre de définir de nouveaux indicateurs biologiques d'exposition (IBE) indispensables au suivi des soignants, d'évaluer et de réévaluer régulièrement les pratiques de formation, de manipulation (stockage, fabrication, administration) de ces molécules ainsi que les EPC et EPI utilisés [21]. Ces données pourront contribuer à terme à la définition de valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP), toujours manquantes pour assurer un suivi efficace de la santé des soignants exposés aux anticancéreux.

Parmi toutes les zones où sont potentiellement retrouvées des traces de contamination d'anticancéreux, trois grands secteurs sont considérés comme les plus à risque : les unités de préparation des anticancéreux (UPAC) des pharmacies à usage intérieur (PUI), les services de soins où sont administrés des anticancéreux injectables et les blocs opératoires utilisant des anticancéreux comme dans les protocoles de chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) [22]. Mettre dans un premier temps l'accent sur les situations les plus à risque permet de focaliser l'analyse sur la contamination des blocs opératoires réalisant des CHIP, pour lesquels peu de données existent sur les niveaux d'exposition, de contamination et les conséquences d'éventuelles contaminations par rapport aux deux autres secteurs précédemment cités [23,24]. Ces données sont d'autant plus importantes à obtenir qu'une exposition importante ne signifie pas obligatoirement une contamination du soignant compte tenu des mesures de protection en place et n'implique pas qu'une contamination se solde par des conséquences cliniques.

Indiquées dans le traitement des carcinoses péritonéales, les CHIP sont aujourd'hui réalisées dans une trentaine de centres en France [25]. Malgré le caractère innovant de la technique, la CHIP expose les opérateurs du bloc à un risque de contamination, lié aux concentrations d'anticancéreux utilisés, aérosolisables et volatils du fait de l'hyperthermie et de l'agitation mécanique et au contact direct de l'environnement car n'étant pas systématiquement réalisé en milieu clos [7]. Le chirurgien est le plus exposé, puisqu'il manipule les produits concentrés à l'intérieur de l'abdomen du patient, durant toute la durée de la CHIP. Il est également soumis à la génération de vapeurs, d'aérosols et de projections de chimiothérapies, avec des risques de passage au travers des masques de protection et un potentiel dépôt sur les surfaces cutanées non protégées [7]. Les autres membres de l'équipe sont également exposés à une éventuelle présence de chimiothérapie dans l'air ambiant, mais également au risque de contamination par contact avec des surfaces et matériels sur lesquels des médicaments cytotoxiques se seraient déposés, par déversement accidentel, projection ou sédimentation d'aérosols.

Il est donc primordial de réduire l'exposition et le risque de contamination des professionnels de santé impliqués lors de la CHIP, dont l'exposition répétée à ces médicaments pourrait constituer un risque majeur de pathologie professionnelle. La mise en œuvre de méthodes de suivi adaptées de ces professionnels, en particulier les méthodes de suivi biologique, doivent permettre une identification d'ultra-traces d'anticancéreux dans des matrices appropriées. Ces données de contamination doivent pouvoir contribuer au suivi régulier des professionnels, mais également au choix des barrières de protection les plus adéquates pour réduire à des niveaux toujours plus bas l'exposition et la contamination des soignants lors des CHIP.

L'objectif de ce travail est donc d'évaluer le risque de contamination des soignants par les anticancéreux lors des CHIP.

La première partie de ce travail évaluera à partir de la littérature les risques d'exposition aux chimiothérapies lors des CHIP. Dans une deuxième partie seront décrites les méthodes permettant d'étudier la contamination biologique des professionnels réalisant les CHIP, en particulier le chirurgien dans le cas de l'étude menée au centre de lutte contre le cancer François Baclesse de Caen. L'analyse des résultats biologiques aidera à renforcer les données permettant de contribuer à la définition d'IBE pour les soignants exposés aux chimiothérapies. La dernière partie concernera les mesures de prévention qu'il est possible de mettre en œuvre afin de limiter les contaminations, en particulier la formation et l'habilitation des professionnels de santé. En effet, les établissements de santé, dans le cadre de leur stratégie de gestion des risques, doivent se saisir d'outils de formation à la prévention des risques pouvant se baser sur le numérique et la simulation en santé. Les éléments constitutifs d'une formation adaptée aux risques liés à la manipulation des anticancéreux lors des CHIP seront ainsi présentés, dans le cadre de la création d'un module de formation numérique par simulation.

Première partie

L’exposition aux anticancéreux lors des chimiothérapies hyperthermiques intra-péritonéales (CHIP)

1. Exposition professionnelle aux anticancéreux en établissements de santé

Les premières utilisations des anticancéreux en thérapeutique datent des années 1940, mais il a fallu attendre les années 1970 pour qu'une prise de conscience des risques encourus par les travailleurs exposés à ces médicaments se produise. En effet, en étudiant des échantillons d'urines d'infirmières manipulant quotidiennement des chimiothérapies, la mutagénicité de ces échantillons a été démontrée, témoignant d'une possible contamination par les chimiothérapies lors de leur administration [26]. Depuis, le risque de contamination de l'organisme des soignants a été largement démontré par différentes études [27,28].

Compte tenu de leur mécanisme d'action non sélectif, les anticancéreux conventionnels ont une action cancérogène, mutagène et reprotoxique (CMR) sur l'ensemble des cellules de l'organisme [29]. Développés dans les années 1960, les alkylants sont ainsi par exemple répertoriés dans le groupe « cancérogène avéré pour l'homme » de la classification du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) [30]. De plus la plupart de ces chimiothérapies font partie de la liste des médicaments « dangereux à manipuler » établie par le *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) aux Etats-Unis en 2004 et dont la dernière version date de 2016 [9].

L'exposition professionnelle aux anticancéreux peut être considérée comme un contact prévisible entre le professionnel de santé (par voie cutanée, respiratoire, entérale ou parentérale) et une substance utilisée et présente dans le cadre de son activité professionnelle [31,32]. Il peut ainsi s'agir d'une présence de la substance dans l'air ambiant, l'eau, les surfaces ou les matériels utilisés. De cette exposition peut résulter une contamination de l'organisme, objectivée par la présence de la substance utilisée dans le cadre de l'activité professionnelle dans l'organisme et les liquides biologiques du soignant. Ces expositions professionnelles aux chimiothérapies induisent trois principaux risques : toxicité organique immédiate [33], altération des fonctions reproductives [34] et pathologie cancéreuse [35]. L'exposition à des CMR peut ainsi avoir un rôle essentiel en tant que facteur de risque de cancer, pathologie multifactorielle dont le nombre de cas augmente constamment depuis 50 ans [36]. Dans le rapport 2013 du plan cancer de l'Institut National du Cancer (INCa), la mortalité par cancer attribuable à une exposition professionnelle a été estimée à une valeur comprise entre 4 et 8,5 %, tous secteurs d'activité confondus [36]. Contrairement à certaines substances comme l'amiante ou le chlorure de vinyle monomère dont l'exposition est reconnue comme une des principales causes de mésothéliome [37] et d'angiosarcome hépatique [38], le lien entre exposition aux anticancéreux et développement de pathologies cancéreuses chez le professionnel exposé reste très difficile à établir.

La majorité des études menées dans ce domaine se sont ainsi intéressées à la recherche de contamination par des anticancéreux dans des prélèvements biologiques (sang, urine ou cellules buccales) de soignants manipulant ces médicaments mais ont également investigué leurs effets génotoxiques [28,39,40]. D'autres études se sont focalisées sur l'exposition aux anticancéreux, en réalisant des prélèvements de surface en contact avec ces médicaments (gants, paillasses, flacons d'anticancéreux, hottes…) [41–44]. Ces travaux ont ainsi largement contribué à alerter les soignants, les pouvoirs publics et la communauté scientifique de la nécessité d'évaluer les risques de contamination de l'environnement et des soignants. Cependant, il semble encore aujourd'hui difficile d'établir une corrélation entre la contamination des soignants et l'exposition à un environnement de soins contaminé [45].
A ce jour, plus d'une centaine de principes actifs cytotoxiques sont manipulés en milieu hospitalier sans qu'aucune valeur limite d'exposition professionnelle chez l'homme n'ait été clairement établie [9,17]. Si les professionnels de santé constituent le plus grand nombre des personnes exposées, les personnels des secteurs d'activité en amont de leur manipulation (fabrication, stockage et transport des spécialités médicamenteuses), mais également en aval (transport et élimination des déchets) sont aussi concernés. A ces professionnels, il est important d'ajouter les usagers : patients atteints de cancers ou non, entourage, ainsi que tous les professionnels administratifs, techniques et d'encadrement qui ne sont pas en contact direct avec les médicaments cytotoxiques, mais évoluent dans le même environnement de soins.

La contamination peut se faire à toutes les étapes de mise en œuvre d'un traitement et par les flacons commerciaux, les préparations réalisées ou leurs conditionnements primaires (poche, seringue…) ou secondaires (emballages, sac de protection…) [7,46,47] : lors de leur réception, stockage, préparation, dispensation, transport, administration, mais également lors des soins aux patients, de l'entretien de l'environnement de soins et du matériel, de l'élimination des chimiothérapies, des excrétas, du linge souillé et des poubelles (figure 1).

Quel que soit le stade auquel le soignant entre en contact avec le médicament cytotoxique, les risques d'effets secondaires liés à la contamination par les anticancéreux sont présents. En effet, même à l'état de trace ou d'ultra-trace (de l'ordre du ng au pg/mL), une exposition réitérée et prolongée à un médicament toxique est susceptible de provoquer potentiellement des symptômes (irritations, céphalées…), voire des pathologies secondaires comme des cancers [33,48]. Il est donc primordial de sécuriser l'intégralité du circuit hospitalier des chimiothérapies, en commençant par les secteurs les plus à risque [17].

Dans le cadre du suivi des professionnels de santé, il est nécessaire de s'intéresser à la surveillance biologique de l'exposition (SBE) également appelée biométrologie. Celle-ci a été définie pour la

première fois au début des années 1980, par des experts réunis par la commission des communautés européennes, le NIOSH et *l'Occupational Safety and Health Administration* (OSHA) des Etats-Unis comme « l'identification et la mesure des substances de l'environnement du poste de travail ou de leurs métabolites dans les tissus, les excréta, les sécrétions ou l'air expiré des travailleurs exposés, pour évaluer l'exposition et les risques pour la santé, en comparant les valeurs mesurées à des références appropriées » [49]. La SBE repose ainsi sur le dosage de la substance (ou des substances) à laquelle le professionnel est exposé, dans une matrice biologique. Elle permet ainsi de prendre en compte toutes les voies de pénétration potentielles : cutanées, respiratoires ou orales. Cette SBE assure une vision globale de l'imprégnation des soignants, et de variations de ces niveaux d'imprégnation dans le temps [28,50].

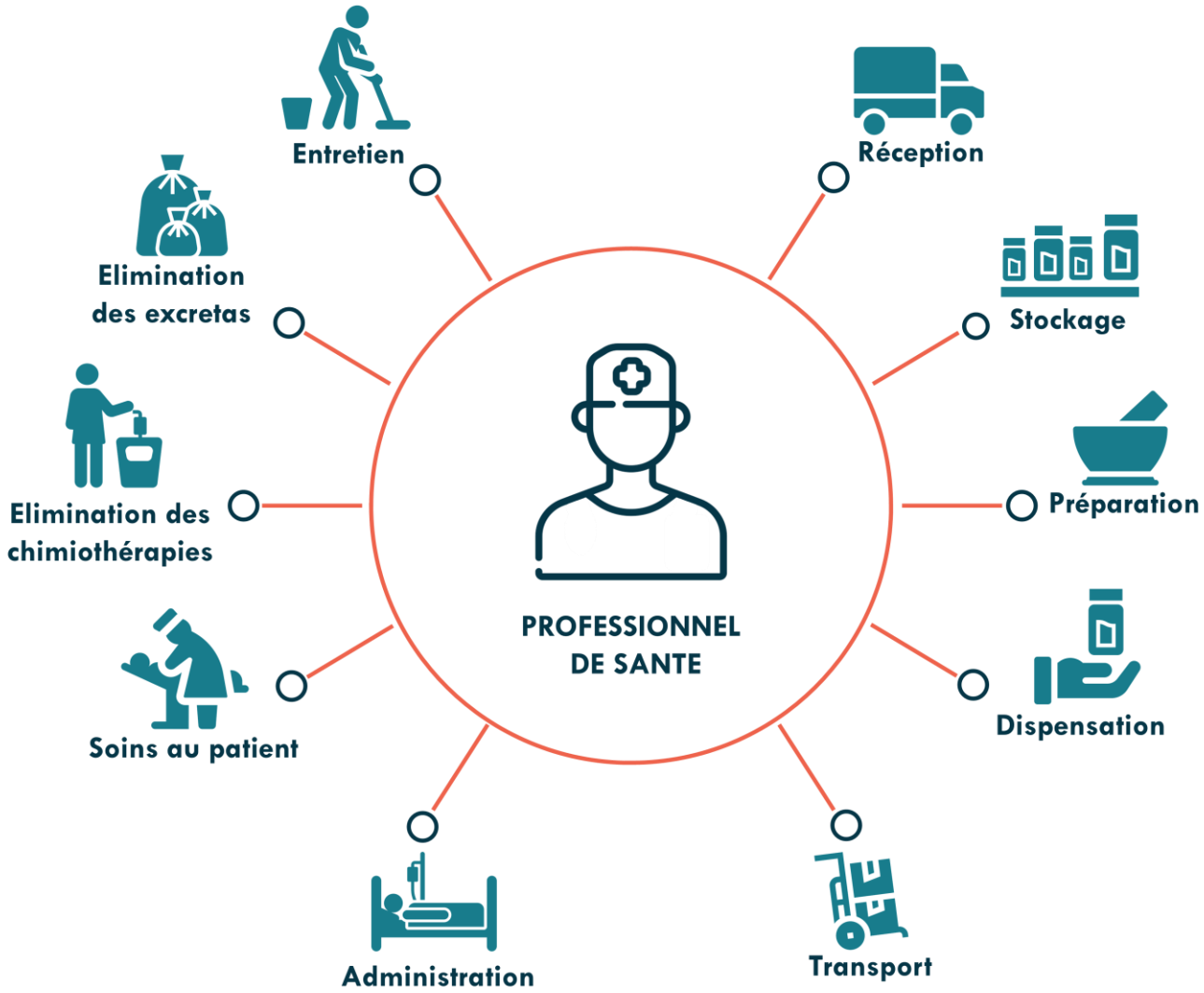

Figure 1 : étapes du processus d'utilisation des chimiothérapies au cours desquelles les professionnels peuvent être contaminés par ces médicaments.

De plus, il n'existe toujours pas aujourd'hui de valeurs toxicologiques de référence, ni de VLEP pour évaluer les risques des professionnels exposés aux anticancéreux [51]. En effet, il n'a pour l'instant pas été possible de corréler un niveau d'exposition à un niveau de contamination et à un éventuel risque pour la santé des professionnels contaminés. Etant donné que nous nous plaçons dans le cadre de molécules CMR, le principe ALARA « *as low as reasonably achievable* » soit en français « aussi bas que raisonnablement possible » s'applique, c'est à dire que les techniques analytiques doivent avoir une sensibilité et des limites de détection suffisamment basses pour éviter de rendre des résultats faux négatifs et risquer de sous-estimer l'exposition et la contamination des soignants [51].

Dans ce contexte d'exposition professionnelle tout au long du circuit des anticancéreux, le pharmacien hospitalier joue un rôle majeur. En effet, le bon usage du médicament fait partie intégrante des missions des PUI [52,53]. En cela, le pharmacien est responsable du bon usage et de la sécurité des produits de santé depuis leur réception jusqu'à leur administration. Concernant l'exposition et les risques de contamination des professionnels aux anticancéreux, la responsabilité du pharmacien saurait être engagée s'il ne mettait pas en œuvre l'ensemble des mesures de sécurisation appropriées.

2. Rappel sur le circuit des anticancéreux en établissements de santé

En établissement de santé, le circuit des anticancéreux commence classiquement par la réception de ces médicaments à la PUI et se poursuit ensuite par une étape de préparation, toujours à la PUI [54]. La préparation terminée est ensuite transportée en services de soins où elle est administrée au patient. Nous verrons dans cette partie les spécificités des blocs opératoires réalisant des CHIP, zones sur lesquelles nous focaliserons notre analyse.

2.1 La pharmacie à usage intérieur

La PUI constitue la porte d'entrée des anticancéreux en établissement de santé [1,5]. La réception de plusieurs milliers de cartons, fardelages, articles de conditionnements primaires et secondaires d'anticancéreux est source de contamination potentielle de l'environnement, donc des professionnels. En effet, il a été montré par des prélèvements réalisés sur ces emballages que ces derniers pouvaient être contaminés [42,43,55–57]. Ainsi, les professionnels manipulant ces médicaments cytotoxiques vont potentiellement se contaminer, et disséminer la contamination dans toutes les zones de la PUI [58].

La majorité de la contamination peut ensuite être retrouvée dans les zones de stockage des chimiothérapies, souvent à proximité des UPAC [59].

C'est ensuite dans les ZAC que la contamination peut s'opérer, lors de toutes les étapes : stockage interne, préparation des plateaux, réalisation de la préparation dans l'isolateur, sortie du produit fini. La gestion quotidienne du bionettoyage, associée à des flux aérauliques et des surfaces de travail lisses et décontaminables permettent, en plus des équipements de protection utilisés par le personnel pharmaceutique, une maîtrise des risques de contamination [36].

Il est à noter que différents moyens existent pour limiter la contamination par les anticancéreux en PUI : désactivation, décontamination, nettoyage ou encore désinfection [7]. Ainsi, le bionettoyage méthodique et régulier constitue un moyen efficace et économique pour lutter contre la contamination environnementale, en parallèle d'une action contre les microorganismes, les poussières et autres matières organiques ou inorganiques [60,61]. Cependant, le bionettoyage ne constitue pas en tant que tel une action de décontamination chimique, mais la permet *a minima* par l'action mécanique et l'action des détergents désinfectants utilisés lors de sa mise en œuvre.

L'utilisation de solutions de décontamination chimique adaptées, qui peuvent être associées au bionettoyage, contribue également à réduire la contamination des surfaces [62,63]. Certains dispositifs médicaux (DM) comme les dispositifs de transfert en système clos, spécialement conçus pour réduire la contamination de l'environnement ont une efficacité démontrée et doivent être encouragés [64,65]. Enfin, l'arrivée de la robotisation pour la préparation des chimiothérapies peut également permettre d'écarter les professionnels des zones les plus à risque de contamination [66].

2.2 Le transport

L'étape de transport du produit fini, de la PUI aux services utilisateurs est souvent négligée, mais peut être source de contamination au sein des établissements. Deux grands types de transports existent : le transport par agent logistique dédié ou système pneumatique.

Les pneumatiques sont utilisés par une minorité d'établissements, et permettent à la fois un gain de temps et de personnel, une protection du produit [67] et un confinement de la contamination éventuelle dans un système clos, loin des professionnels et usagers. Cependant, des fuites ou des casses de DM peuvent, très rarement, mais de manière importante contaminer les tubes pneumatiques, dont les techniques de décontamination sont complexes, et dont l'utilisation n'est ainsi pas recommandée [7].

Dans la prise en charge hospitalière commune en France, le transport des chimiothérapies est réalisé par des agents logistiques dédiés, *via* des caisses dans lesquelles sont disposés des emballages secondaires, contenant l'emballage primaire de chimiothérapies (poche, seringue, diffuseur) [68]. Les agents logistiques acheminent les produits en empruntant en partie les mêmes zones hospitalières que les autres professionnels et usagers. Cependant, ces zones n'étant que des lieux de transit, avec des temps de contact donc très courts, sans manipulation des chimiothérapies, il est hautement improbable, en dehors d'une fuite, d'une casse accidentelle, ou d'une manipulation non conforme, de contaminer l'environnement hospitalier.

2.3 Les services de soins

Les services de soins constituent les utilisateurs d'une très grande majorité des chimiothérapies [1]. Le risque dépend de la quantité de chimiothérapies manipulées au sein du service. Certains n'en manipulent pas (EHPAD), certains ponctuellement (services de médecine de spécialités) tandis que d'autres en manipulent tout au long de la journée (services d'hôpital de jour ou de semaine de cancérologie). Les risques d'exposition liés à la manipulation de ces produits vont donc dépendre en premier lieu du volume d'activité.

L'importance du contact a pu être quantifiée par l'**indice de contact cytotoxique** (ICC), proposé dans les années 1990 [69] :

$$\mathbf{ICC} = \frac{\mathbf{nR} + \mathbf{nA}}{\mathbf{nH}}$$

nR : nombre de reconstitutions ou de préparations réalisées par un professionnel pendant une période donnée.
nA : nombre d'administrations réalisées par le professionnel pendant la même période donnée.
nH : nombre d'heures de travail du professionnel durant cette période donnée.

Bien que cet indice n'ait pas une valeur scientifiquement établie, il permet de distinguer de façon chiffrée 3 niveaux de volumétrie d'activité :

- **niveau I** « préparation et administration occasionnelles » : indice < 1,

- **niveau II** « préparation et administration en quantité modérée » : indice compris entre 1 et 3,

- **niveau III** « préparation et administration de façon intensive » : indice > 3.

Le défaut essentiel de l'ICC est qu'il ne tient pas compte du degré de risque qui diffère suivant la zone de manipulation du produit, le niveau d'exposition (erreurs de manipulation, contaminations accidentelles), les protections associées et les caractéristiques physico-chimiques et toxicologiques du

ou des chimiothérapie(s) concernée(s). Cette valeur est donc simplement indicative permettant de recenser les professionnels les plus exposés à une contamination chimique, et bien que l'utilisation de l'ICC ne soit pas obligatoirement requise, il est malgré tout recommandé d'adapter les mesures de protection à l'évaluation des risques réalisée [7,14].

La contamination peut s'opérer dès la première étape de récupération des poches à la sortie des unités de préparation et leur dépôt dans des zones dédiées : armoire, plan de travail. La nature des matériaux, la qualité du bionettoyage, la formation des soignants et le port d'EPI sont donc très importants, dès cette étape. En effet, des phénomènes d'absorption et de perméation, identiques à ceux décrits pour les contenants en PVC utilisées pour l'administration de paclitaxel pourraient avoir lieu [70].

Ensuite, la pose de la chimiothérapie au patient est une étape essentielle concernant les risques de contamination [14]. En effet, l'ouverture des emballages secondaires et la connexion/déconnexion des tubulures reliant l'accès veineux aux DM d'administration constitue une étape à risque majeur : aérosolisation et fuites peuvent contaminer l'environnement, le patient et le professionnel. Cependant, l'utilisation aujourd'hui largement recommandée d'arbre de perfusion multi-raccords permet le rinçage des tubulures pour réduire les risques de contamination [71]. L'utilisation de raccords « Y » multivoies permet également d'éviter de multiples déconnexions et ainsi ne déconnecter la voie veineuse du patient qu'une seule fois, après rinçage par un solvant neutre et donc avec un risque très limité de contamination.

Les médicaments cytotoxiques, après administration, se retrouvent dans les liquides biologiques des patients : selles et urines majoritairement [72]. Il est donc important de limiter au maximum les contaminations lors des soins réalisés au patient, lors de l'entretien de la chambre et de la gestion des excrétas et des souillures [46].

Une analyse des risques apparaît donc indispensable afin d'identifier, analyser, catégoriser, et proposer des mesures d'amélioration comme par exemple [73] :

- inviter les patients à uriner en position assise,
- après utilisation, nettoyer le matériel de recueil (bassin, urinal), à l'eau, puis avec un détergent habituel avant de le rincer à nouveau,
- nettoyer l'environnement et changer régulièrement le linge du patient,
- éliminer les excrétas dans des poubelles de déchet d'activités de soins à risques infectieux et assimilés (DASRIA),

- porter des équipements de protection adaptés, changés régulièrement pour toutes ces étapes.

L'ensemble des professionnels interagissant avec le patient (médecins, infirmiers, mais aussi agents, aides-soignants, diététiciennes…) doit donc être au fait de ces risques et prendre les précautions nécessaires en fonction des tâches effectuées [74]. Pour cela, il est primordial d'assurer une sensibilisation, une formation voire une habilitation des professionnels manipulant ces produits. Par exemple, différents flyers et affiches peuvent être utilisés pour rappeler les gestes à adopter pour les soignants (figure 2).

Figure 2 : exemple d'affiches et flyers pouvant être utilisés pour rappeler les bonnes pratiques de manipulation des chimiothérapies (d'après http://www.inrs.fr/publications/essentiels/medicaments-cytotoxiques.html).

2.4 Les blocs opératoires manipulant des anticancéreux

Les blocs opératoires constituent une zone de soins utilisant de façon très ponctuelle et spécialisée les chimiothérapies. Cela concerne certaines spécialités comme l'ophtalmologie, avec l'injection intravitréenne de mitomycine C ou de 5-fluorouracile (5-FU) lors de chirurgie du glaucome [75], ou

encore le dépôt d'implants de carmustine en neurochirurgie [76] mais surtout en chirurgie digestive avec la CHIP et plus récemment la chimiothérapie péritonéale pressurisée par aérosols (*pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy* = PIPAC) [77]. En effet, bien que ne concernant que quelques dizaines de centres en France, la CHIP expose les opérateurs du bloc à un risque important de contamination, à cause des concentrations d'anticancéreux utilisés, du potentiel caractère volatil des chimiothérapies lié à l'augmentation de pression de vapeur du fait de l'hyperthermie et du contact direct avec l'environnement car n'étant pas systématiquement en milieu clos [78,79]. Comme nous l'avons déjà signalé, le chirurgien est le plus exposé via le bain la manipulation du bain de chimiothérapie, mais également par la génération de vapeurs, d'aérosols et de projections de chimiothérapies, avec un risque de dépôt sur les surfaces cutanées non protégées (face et cou) et d'hypothétiques risques de passage au travers des masques de protection, si ces derniers sont mal positionnés, changés non régulièrement, ou non adaptés aux caractéristiques physicochimiques des contaminants [80,81]. Il existe également un risque d'exposition pour les autres membres de l'équipe, notamment par l'air ambiant, mais aussi par contact avec des surfaces et matériels sur lesquels des médicaments cytotoxiques se seraient déposés, par déversement, projection ou sédimentation d'aérosols [9].

Dans le cadre de cette thèse, une revue systématique de la littérature internationale a été réalisée concernant la contamination de l'environnement et des soignants réalisant des CHIP, depuis la première intervention chirurgicale décrite dans les années 1980 jusqu'à décembre 2020, *via* une recherche dans les bases Pubmed, ScienceDirect, Google Scholar, Cochrane et Scopus utilisant les mots clés suivant : « *intraperitoneal chemotherapy* » ou « *hyperthermic intraperitoneal chemotherapy* » ou « *HIPEC* » et « *safety monitoring* » ou « *occupational exposure* » ou « *exposure* » ou « *contamination* ». Les articles ont été sélectionnés si leur titre et/ou leur résumé suggéraient qu'ils portaient sur la contamination des professionnels de santé et/ou la contamination environnementale par des chimiothérapies durant la CHIP. L'analyse des références bibliographiques de certains articles a pu permettre d'inclure d'autres publications d'intérêt. Cette revue rapporte des résultats divergents concernant la contamination de l'environnement et des soignants [78,82–89]. Ces éléments seront discutés dans les sections 6 à 8 de cette première partie de thèse.

3. La chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale

La CHIP est une intervention chirurgicale lourde et programmée qui consiste en l'association d'une chimiothérapie intra-péritonéale à une hyperthermie, réalisée après une étape de cytoréduction

préalable des tumeurs péritonéales. La CHIP a commencé à être pratiquée dans les années 1980 aux États-Unis, au Japon puis quelques années plus tard en France [90–92].

En 2018, il a été recensé environ 1000 actes de CHIP en France, grâce au codage de l'acte HPLB003 au sein de la classification commune des actes médicaux (CCAM) de l'agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) [93]. Ces actes concernent à 70 % des établissements publics (centres hospitaliers universitaires et généraux) et à 30 % des établissements privés à but non lucratif, vraisemblablement des centres de lutte contre le cancer (CLCC).

3.1 Les indications de la CHIP

Les indications de CHIP peuvent être classées en deux grandes catégories : le traitement de **cancers rares du péritoine** et le traitement des **carcinoses péritonéales secondaires**.

3.1.1 Le traitement des cancers rares du péritoine

Les cancers rares du péritoine sont principalement représentés par les mésothéliomes péritonéaux et les pseudomyxomes péritonéaux, ou maladie gélatineuse du péritoine. Leur prise en charge doit obligatoirement se faire dans le cadre d'une approche multidisciplinaire, structurée en France au sein du réseau national de prise en charge des tumeurs rares du péritoine (RENAPE) [94]. Ce réseau a mis en place un maillage d'équipes spécialisées sur l'ensemble du territoire, afin d'établir des parcours de soins spécifiques et de qualité, de garantir une égalité d'accès aux soins et à l'expertise pour tous et permettre l'accès aux traitements innovants.

Le **pseudomyxome péritonéal** est défini comme une maladie rare caractérisée par la présence d'une substance gélatineuse dans la cavité péritonéale. Plus de neuf cas sur dix de pseudomyxomes péritonéaux ont pour origine une tumeur appendiculaire. Le réseau RENAPE estime son incidence à une centaine de cas par an, avec un âge au moment du diagnostic allant de 20 à 80 ans [95].

Le **mésothéliome péritonéal** est une tumeur primitive du péritoine. Il est plus rare que le mésothéliome pleural, et contrairement à ce dernier, il n'a pas été retrouvé de lien de causalité entre l'exposition à l'amiante et le développement de la maladie [96]. Son incidence est estimée par le réseau RENAPE entre 100 et 300 cas par an en France. L'âge moyen de survenue du mésothéliome péritonéal est de 50 ans [97].

3.1.2 Le traitement des carcinoses péritonéales secondaires

La carcinose péritonéale secondaire est définie comme une diffusion métastatique sur le péritoine d'une tumeur primitive non péritonéale. En 2018, environ 10 000 diagnostics de carcinose péritonéale secondaire ont été répertoriés selon l'ATIH [93]. Les carcinoses péritonéales secondaires sont majoritairement dues à des **cancers colorectaux**, des **cancers ovariens** ou **pancréatico-gastriques**.

3.1.3 Intérêt de la CHIP dans le traitement des carcinoses

L'intérêt de la CHIP est démontré depuis une vingtaine d'années pour les tumeurs rares du péritoine, pseudomyxome et mésothéliome péritonéaux [98]. Pour les carcinoses secondaires, il a été prouvé par un essai randomisé de phase III pour les cancers ovariens [99]. Pour les cancers colorectaux, son intérêt par rapport au traitement classique par chimiothérapie systémique a été démontré par différentes études [100,101], dont un essai randomisé de phase III, objectivant un gain de survie de 10 mois (figure 3). Néanmoins, les données d'un essai récent de phase III semblent attribuer le gain de survie à la cytoréduction chirurgicale plutôt qu'à la CHIP [102,103].

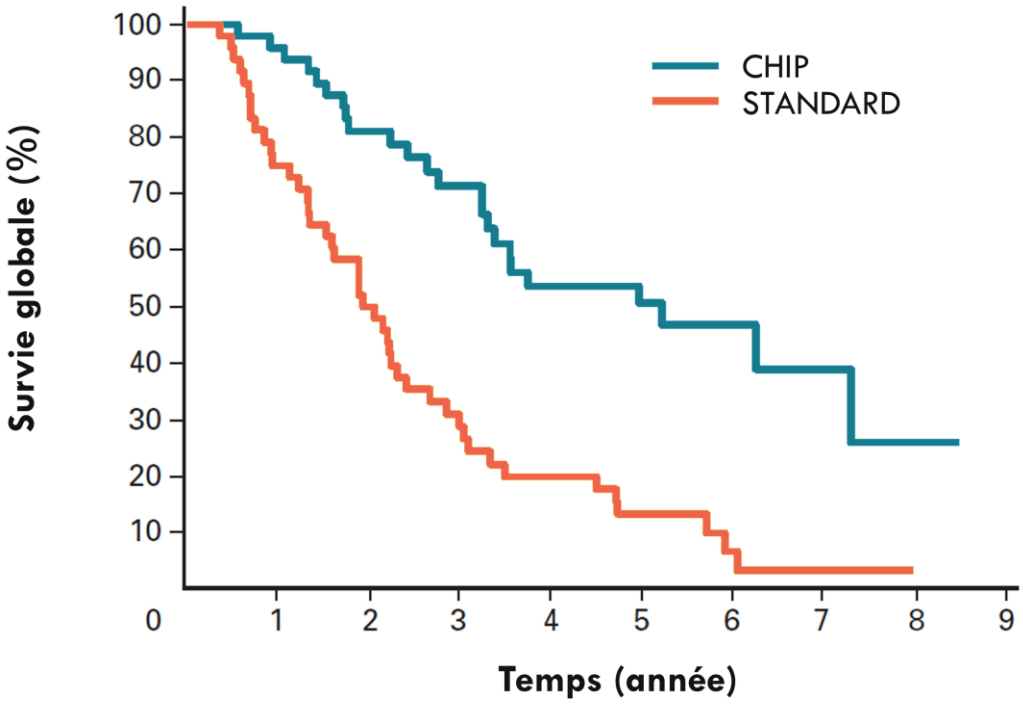

Figure 3 : survie globale de patients traités par cytoréduction complète associée à une CHIP (n=48), comparée aux patients traités par un protocole de chimiothérapie IV seule (n=48). La médiane de survie globale des patients ayant bénéficié d'une CHIP (62,7 mois) est statistiquement supérieure ($p < 0,05$) à celle des patients traités par chimiothérapie IV seule (23,9 mois) [101].

3.1.4 Evaluation de la carcinose avant la CHIP

Quelle que soit l'origine tumorale, le degré d'extension de cette carcinose péritonéale doit faire l'objet d'une évaluation pré-opératoire en confrontant des données radiologiques (scanner, imagerie par résonnance magnétique, tomographie par émission de positons-scanner), biologiques (dosage des marqueurs tumoraux) et chirurgicales avec une place de plus en plus importante donnée à la laparoscopie exploratrice.

Cette évaluation pré-opératoire permet de faire une estimation de l'index péritonéal de carcinose (IPC) décrit par Sugarbaker, variant de 0 à 39 [104]. 13 régions anatomiques se voient ainsi attribuer une note comprise entre 0 et 3, permettant de définir l'IPC (figure 4). Cet index reflète le niveau d'extension intra-abdominale de la carcinose et est le facteur pronostic indépendant le plus important. Plus son extension est importante, plus l'index est élevé, et plus le pronostic est défavorable. En effet, au-delà d'un certain niveau d'envahissement, l'indication de la CHIP ne sera plus retenue, ou fortement discutée car la survie avec la CHIP est comparable à la survie obtenue avec une chimiothérapie systémique seule [105].

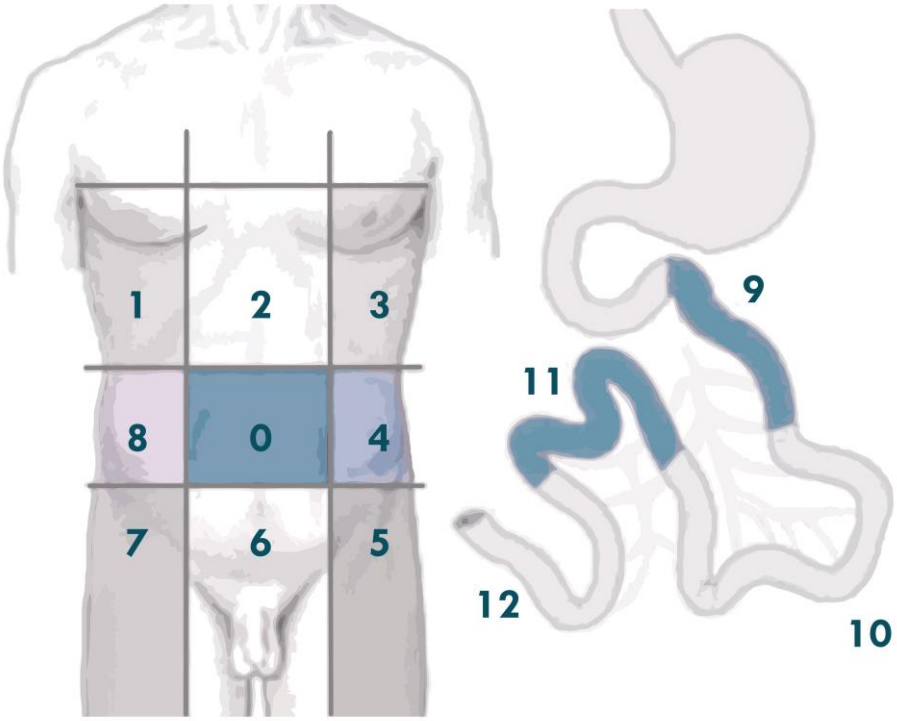

Figure 4 : division de l'abdomen en 13 régions pour le calcul de l'index péritonéal de carcinose (IPC) selon Sugarbaker [106,107].

Ce seuil d'IPC varie selon la nature de la carcinose : IPC > 20 pour une carcinose d'origine colique et > 10 pour une carcinose d'origine gastrique [108].

Le *peritoneal surface disease severity score* (PSDSS) est un autre score utilisé pour les cancers colorectaux. Il prend en compte le retentissement clinique de la carcinose, l'IPC et l'analyse histologique de la tumeur [109].

Tous ces éléments sont ensuite discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et l'indication de CHIP est retenue ou non. Classiquement, les patients présentant des métastases extra-abdominales, une atteinte ganglionnaire rétro-péritonéale, ou progressant sous chimiothérapie néoadjuvante ne seront pas éligibles à une CHIP. Cependant, les prises en charge évoluant, les métastases hépatiques ou pulmonaires ne sont, par exemple, plus des contre-indications absolues [110].

3.2 Eligibilité à la CHIP

La sélection des patients est un élément crucial assurant une balance bénéfice/risque favorable de la CHIP. En effet, la mortalité des CHIP pour carcinose colique est inférieure à 2 % et le taux de complication d'environ 30 %, avec une majorité de péritonite, d'hémopéritoine et de fistules digestives. Les patients éligibles sur le plan carcinologique pour une CHIP doivent donc avoir un état général conservé pour supporter ses risques.

Les médecins et chirurgiens peuvent utiliser différents scores pour évaluer l'état de santé du patient relevant d'une CHIP. Le statut OMS des patients (tableau 1), universellement utilisé en oncologie et l'index *eastern cooperative oncology group* (ECOG) (tableau 2) sont les principaux. Seuls seront retenus les patients ayant un score OMS ou un index ECOG ≤ 2 [110].

3.3 Cytoréduction préalable à la CHIP

La première étape de la chirurgie est la plus longue et la plus complexe, car elle nécessite une résection tumorale la plus complète possible afin d'augmenter l'efficacité de la chimiothérapie complémentaire ultérieure [111]. La CHIP n'étant efficace que sur les tumeurs microscopiques car ne pénétrant pas les nodules mesurant plus de 3 à 6 mm, elle impose au chirurgien une analyse exhaustive de l'envahissement tumoral. Après évaluation de l'extension de la carcinose selon l'ICP, la chirurgie de cytoréduction doit concerner tous les implants tumoraux supra millimétriques et donc visibles à l'œil

nu. La qualité de la résection chirurgicale est ensuite stratifiée selon le score de cytoréduction (*completeness of cytoreduction* = CC*)* [108] :

- CC0 = pas de résidu tumoral,
- CC1 = résidu < 2,5 mm,
- CC2 = 2,5 mm < résidu < 2,5 cm,
- CC3 = résidu > 2,5 cm.

On parle de résection complète pour les résections CC0 ou CC1 ; elles seules autorisent à compléter la procédure par une CHIP.

La chirurgie d'exérèse préalable peut ainsi aboutir à diverses résections du péritoine pariétal ou gestes de péritonectomies : péritonectomies pariétales, résection de la capsule hépatique, douglassectomie et à des résections viscérales étendues d'organes pleins (épiploon, rate) ou de tube digestif (intestin grêle, colon, rectum) [106].

Tableau 1 : *performance status* de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) utilisé pour évaluer l'état de santé du patient relevant d'une CHIP.

Score	Description
0	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction
1	Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail
2	Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même, incapable de travailler. Alité moins de 50 % de son temps
3	Capable seulement de quelques soins. Alité ou en chaise plus de 50 % du temps
4	Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence

Tableau 2 : *index eastern cooperative oncology group* (ECOG) utilisé pour évaluer l'état de santé du patient relevant d'une CHIP.

Score	Description
0	Pleinement actif — le malade peut exercer son activité normale sans aucune restriction
1	Restreint dans les activités physiques fatigantes, mais ambulatoire, pouvant exercer une activité sans contraintes physiques importantes — activité domestique légère, travail de bureau
2	Patient ambulatoire et capable de s'occuper de lui-même pour ses soins personnels, mais incapable d'activité professionnelle ou à la maison. Debout plus de 50 % de la journée
3	Ne pouvant faire que le minimum pour ses soins personnels. Confiné au lit ou à la chaise plus de 50 % de la journée
4	Complètement handicapé dans sa vie, confiné au lit ou à la chaise, nécessitant l'assistance pour sa toilette et ses soins quotidiens
5	Décès

3.4 Organisation et mode d'action de la CHIP

La chirurgie laisse sur le péritoine de la cavité abdominale une maladie résiduelle microscopique, face à laquelle la chimiothérapie systématique est généralement peu efficace en raison de la faible pénétration intratumorale de l'anticancéreux [112]. Le but de la CHIP est d'exposer directement les reliquats tumoraux péritonéaux à des concentrations élevées de médicaments cytotoxiques, en limitant le risque de toxicité systémique de ces derniers. L'intérêt de réaliser la CHIP immédiatement en peropératoire est justifié par la formation rapide d'adhérences après la cytoréduction, l'implantation préférentielle de cellules cancéreuses dans les sites de cicatrisation et leur contact avec des facteurs de croissance qui favoriseront le développement tumoral. Un délai, même court, entre la chirurgie et la CHIP compromet donc l'efficacité de la procédure.

L'augmentation de la température est corrélée à celle de la cytotoxicité des molécules de chimiothérapie et à leur pénétration dans les tissus tumoraux [112]. Pendant l'intervention, une chimiothérapie par voie intraveineuse (IV) est nécessaire (5-fluorouracile, associé à l'acide folique qui potentialise son effet) et cela une heure avant le bain de CHIP, afin d'exposer simultanément les cellules tumorales résiduelles aux médicaments cytotoxiques à la fois par voie locale et IV.

La technique de CHIP consiste à administrer des médicaments cytotoxiques directement dans la cavité abdominale (figure 5). Une solution, parfois appelée « bain » de médicament(s) cytotoxique(s) dilué(s) dans un solvant (du glucose à 5 % ou du NaCl 0,9 %) est injectée dans la cavité abdominale et chauffée à 42 ± 1°C pour une durée comprise entre 30 et 90 minutes selon le protocole [104]. Durant cette période, le chirurgien manipule les viscères afin de permettre une répartition homogène des médicaments cytotoxiques dans la cavité abdominale et entre les organes.

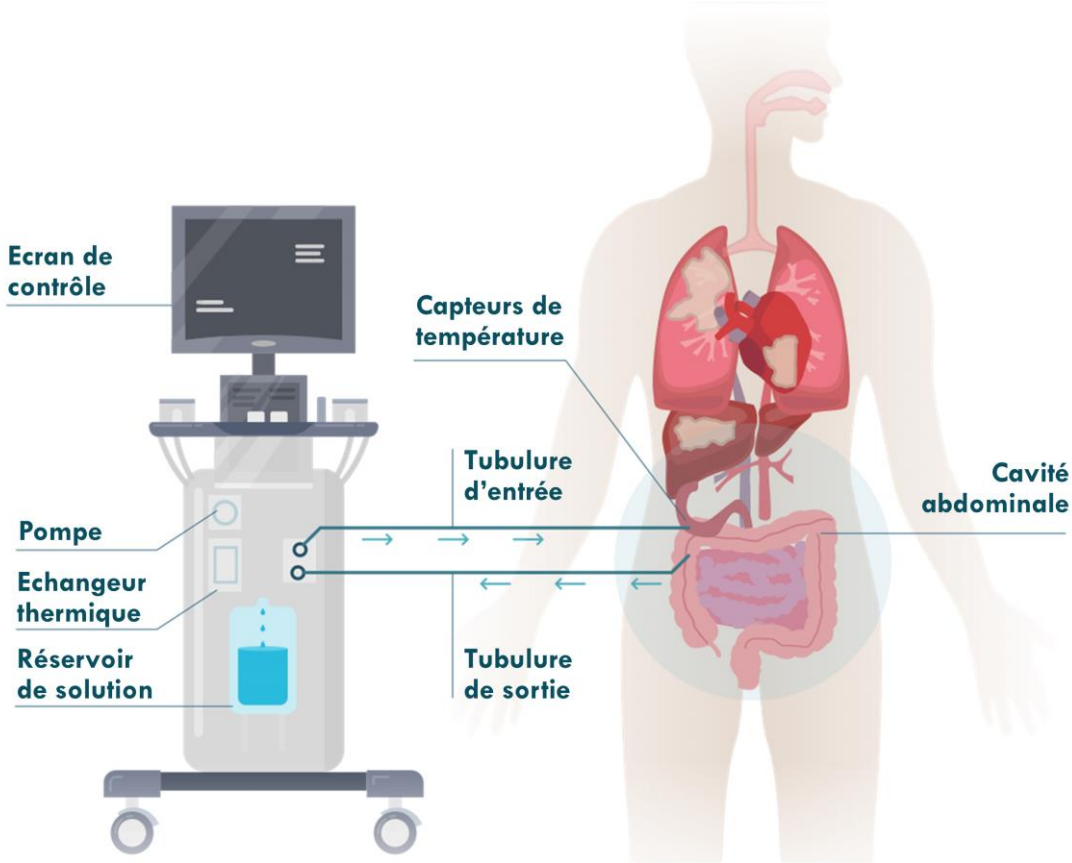

Figure 5 : schéma de montage d'un dispositif médical de réchauffement et de circulation de chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale, d'après « www.mesothelioma.com ».

Cette technique associe une action pharmacologique à l'hyperthermie, permettant une activité cytotoxique au niveau moléculaire, cellulaire et tissulaire [113]. Cette administration immédiate de médicaments cytotoxiques permet ainsi de traiter les lésions malignes résiduelles invisibles à l'œil nu, avant que les cellules tumorales ne soient « piégées » par des dépôts de fibrine et/ou des adhérences [114]. Grâce à l'imperméabilité de la barrière péritonéo-plasmatique, un effet cytotoxique presque exclusivement local est observé, protégeant grandement le reste de l'organisme [107]. Ainsi, un gradient de concentration allant de 20 à 1000 est obtenu au travers des 3 premiers millimètres de tissus, en fonction de l'anticancéreux [115]. Les médicaments classiquement utilisés sont les complexes du platine, la mitomycine C, l'irinotécan, le docétaxel et le paclitaxel, mais aucun anticancéreux n'est aujourd'hui recommandé en première ligne pour la CHIP [116–119]. Par exemple, dans une étude publiée en 2014, la morbi-mortalité trois ans après la CHIP, réalisée en cas de carcinoses péritonéales secondaires à un cancer primitif colorectal ou appendiculaire, était identique que le traitement soit de l'oxaliplatine ou de l'irinotécan [120].

Certaines techniques utilisent également une association de deux chimiothérapies, bien que des données obtenues dans les années 2000 n'aient pas montré de supériorité en terme de morbi-mortalité d'une association d'irinotécan et d'oxaliplatine *vs* oxaliplatine seul [121]. Néanmoins, une étude récente semble montrer une meilleure survie globale chez les patients traités par une association de deux chimiothérapies, notamment à base d'un dérivé de platine [122].

Cette CHIP peut être réalisée selon différentes techniques opératoires : à abdomen fermé, à abdomen ouvert ou à abdomen ouvert et protégé. La technique à abdomen ouvert, également appelée « technique du colisée », a été décrite il y a une quinzaine d'années par Sugarbaker [107] (figure 6). Cette technique est la plus courante et permet une amélioration de la distribution des chimiothérapies anticancéreuses et est également préférée par les chirurgiens car l'anastomose est réalisée après la CHIP [123–125].

Cependant, le risque de contamination de l'environnement et du personnel soignant est accru et fait de la CHIP à abdomen ouvert la technique la plus à risque de contamination pour les équipes chirurgicales [78,82–89].

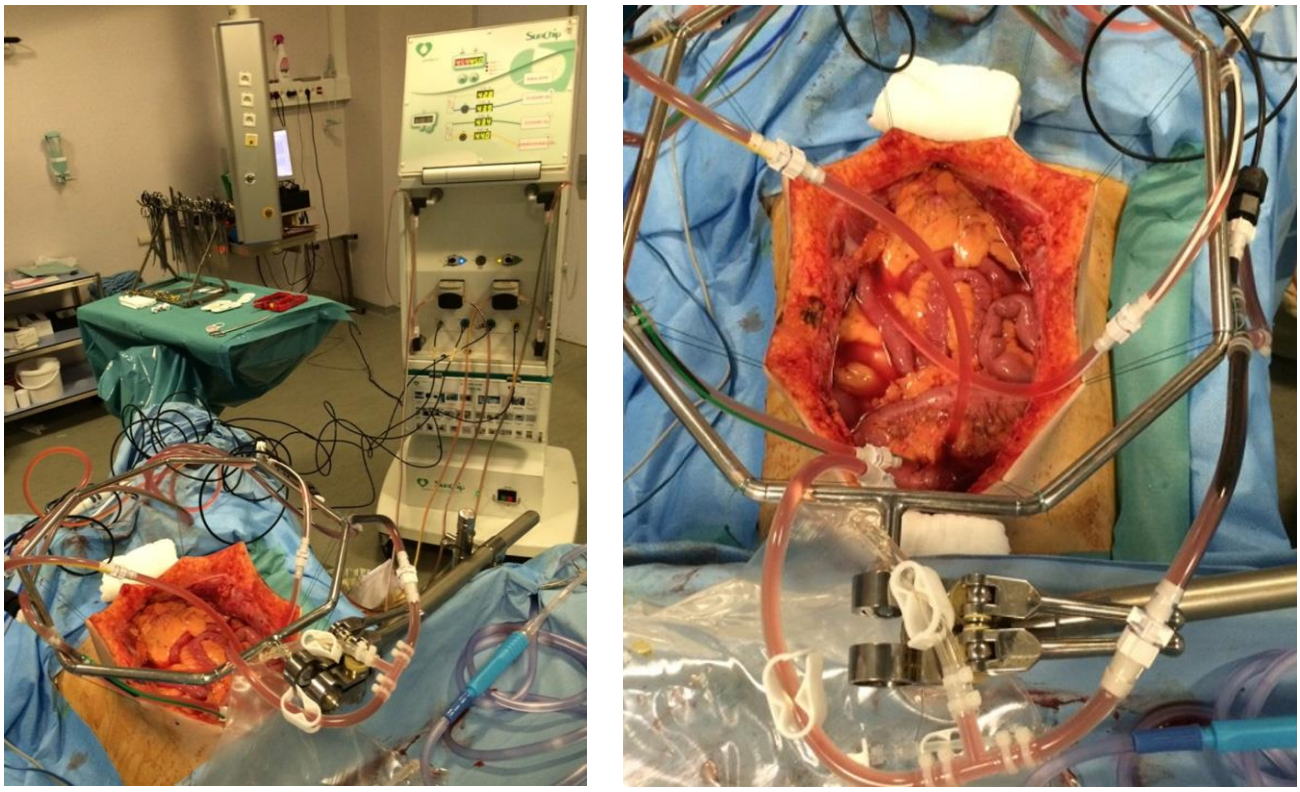

Figure 6 : système d'administration et montage du cadre pour réalisation de la technique du colisée, photographies, d'après Dagois *et al.* [126].

La technique fermée est différente, puisqu'après cytoréduction macroscopique, un cathéter d'entrée et deux cathéters de sortie sont généralement placés dans l'abdomen ainsi que des sondes de température attachées aux extrémités du cathéter pour contrôler les températures d'entrée et de sortie. Après fermeture étanche temporaire de l'abdomen, la solution de chimiothérapie chauffée est administrée. Le contenu de la cavité abdominale est agité manuellement pendant la période de perfusion pour favoriser une distribution uniforme du bain de chimiothérapie chauffé. Une fois la perfusion terminée, l'abdomen est rouvert et le bain de chimiothérapie évacué. Des anastomoses appropriées sont effectuées avant la fermeture cutanée de l'abdomen du patient, de manière standard.

3.5 Exposition aux chimiothérapies lors de la CHIP

Sans intervention, le pronostic d'une carcinose péritonéale, primitive ou secondaire, est sombre avec une survie de seulement quelques mois et il est aujourd'hui inconcevable de revenir sur l'avancée chirurgicale majeure que constitue la CHIP [127]. Ainsi, au cours des dernières décennies, le nombre

de publications portant sur les résultats cliniques a fortement augmenté, renforçant les données concernant l'intérêt de ces techniques [127–129]. Cependant, comme nous allons le voir dans la suite de cette première partie, peu de données ont été publiées concernant l'exposition aux molécules manipulées pendant la CHIP. De plus, à ce jour, les recommandations spécifiques concernant la gestion et la prévention des risques de contamination de l'environnement dans les blocs opératoires ne sont retrouvées que dans certaines publications ou de manière dispersée dans des recommandations plus générales sur la manipulation des chimiothérapies [7,9,23,130,131].

Pendant la CHIP, les professionnels de santé sont exposés aux médicaments cytotoxiques de différentes manières, en particulier, le chirurgien, *a priori* le plus exposé. Les principales sources d'exposition possibles sont la génération de vapeurs, d'aérosols et de projections de gouttelettes ou de fuites de chimiothérapies (au niveau des drains, du champ opératoire), entraînant des risques de passage à travers les masques de protection ainsi qu'un potentiel dépôt sur la peau non protégée (cou, front par exemple) [79]. Une autre source de contamination à prendre en compte est le contact avec les surfaces et les matériaux potentiellement contaminés, impliquant principalement les agents d'entretien intervenant après l'intervention chirurgicale [132].

La première publication sur les risques de contamination lors des CHIP a été publiée en 2002, alors que la technique avait été mise au point 20 ans plus tôt. Entre 2002 et 2020, seuls neuf articles ont évalué la sécurité de l'administration des chimiothérapies utilisées lors de la CHIP et analysaient des données environnementales et/ou biologiques. Neuf d'entre elles sont des études expérimentales et une est une enquête nationale sur les équipements de protection dans tous les centres français réalisant des CHIP. Cette analyse a permis de colliger les différentes mesures mises en œuvre pour protéger les personnels et s'assurer de leur sécurité, en se focalisant sur les aspects méthodologiques, afin de contrôler la qualité des études et les comparer. Ces données sont ainsi basées sur l'analyse de 59 CHIP. Parmi les interventions évaluées, 31 utilisaient la technique de l'abdomen ouvert, 17 la technique de l'abdomen fermé, 2 utilisaient une technologie innovante semi-fermée et 1 étude consistait en neuf simulations de CHIP *in vitro*, sans patient [78,82–89]. Cependant, aucun article ne s'est intéressé à une comparaison des taux de contamination entre les deux principales techniques et aucune étude avant-après n'a été réalisée après la modification des pratiques de protection, comparant les niveaux d'exposition et de contamination, environnementaux et biologiques.

La toxicité des chimiothérapies anticancéreuses utilisées lors des CHIP est reconnue à la fois pour les complexes du platine (cisplatine (CMR 2A)), la mitomycine C (CMR 2B) et pour l'irinotécan, malgré l'absence d'évaluation par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) (tableau 3).

4. Risques de contamination par les anticancéreux en CHIP

4.1 Les anticancéreux utilisés

Les anticancéreux utilisés lors des CHIP font partie des anticancéreux « conventionnels », regroupant les produits « historiques » et ayant un mode d'action aspécifique : agents alkylants, intercalants, inhibiteurs de topo-isomérases, antimétabolites, poisons du fuseau… Par conséquent, le manque de spécificité conduit à une atteinte potentielle de toutes les cellules de l'organisme, en particulier les cellules à renouvellement rapide.

Les molécules les plus couramment utilisées pour la CHIP sont les complexes de platine (oxaliplatine, cisplatine), la mitomycine C, l'irinotécan, le docétaxel et le paclitaxel [117,133]. Sept études ont analysé les complexes de platine [78,84–89] et seules deux anciennes études ont fait référence à la mitomycine C [82,83]. La toxicité reconnue des complexes de platine associée à une utilisation très large explique certainement que de nombreuses études ont évalué les risques pour le soignant dans différents secteurs de soins [43,134–137]. Le cisplatine et l'oxalipatine sont actuellement deux des médicaments les plus utilisés pour la CHIP [119].

La gestion des risques liés à ces produits manipulés par les professionnels de santé est d'autant plus essentielle que le cisplatine et la mitomycine C sont respectivement classés par le CIRC comme cancérogène probable [138] et possiblement cancérogène [139] pour l'homme. Aucune étude n'a jusqu'à présent analysé la contamination par d'autres chimiothérapies anticancéreuses que la mitomycine et les complexes de platine lors des CHIP. Cependant, malgré l'absence de données officielles du CIRC pour les autres médicaments utilisés au cours de la CHIP, la génotoxicité de ces derniers est parfois reconnue, ce qui est le cas de l'irinotécan, qui induit des mutations et des recombinaisons somatiques [140]. Ainsi, l'irinotécan est classé par la classification européenne CLP « *classification, labelling ans packaging* » cancérogène de catégorie 1B (substances dont le potentiel cancérogène pour l'être humain est supposé) et mutagène de catégorie 1B (substances dont la capacité d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains est supposée) [141].

Tableau 3 : critères de classement des agents selon le degré d'indication de cancérogénicité d'après le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC).

Classe d'agents	Critères de détermination du degré d'indication de risque pour l'homme et pour l'animal de laboratoire : principes généraux et particuliers de classement de l'agent dans le groupe	Nombre d'agents classés (au 6 décembre 2020)
Agent cancérogène pour l'homme (**groupe 1**)	**Principe général** : indications suffisantes de cancérogénicité pour l'homme. **Exception** : indications pas tout à fait suffisantes pour l'homme associées à des indications suffisantes pour l'animal et à de fortes présomptions envers un mécanisme de cancérogénicité reconnu.	121 agents
Agent probablement cancérogène pour l'homme (**groupe 2A**)	**Principe général** : indications limitées de cancérogénicité chez l'homme et suffisantes chez l'animal. **Cas particulier** : indications insuffisantes pour l'homme et suffisantes pour l'animal associés à de fortes présomptions pour une cancérogénèse selon un mécanisme identique chez l'homme. **Exceptions** : - seule base des indications limitées de cancérogénicité pour l'homme, - appartenance de l'agent à une catégorie d'agents dont un ou plusieurs membres ont été classés dans le groupe 1 ou 2A.	89 agents
Agent peut-être cancérogène pour l'homme (**groupe 2B**)	**Principe général (2 formes) :** forme 1 : indications limitées de cancérogénicité chez l'homme et insuffisantes chez l'animal. forme 2 : indications insuffisantes chez l'homme et suffisantes chez l'animal. **Cas particuliers :** - indications insuffisantes pour l'homme et insuffisantes pour l'animal cependant corroborées par des données sur les mécanismes notamment, - seule base d'indications solides provenant de données sur les mécanismes.	315 agents
Agent inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme (**groupe 3**)	**Principe général** : Indications insuffisantes chez l'homme et insuffisantes ou limitées chez l'animal **Exception** : Indications insuffisantes pour l'homme et suffisantes chez l'animal associés à de fortes présomptions pour un mécanisme de cancérogénicité chez l'animal ne fonctionnant pas chez l'homme.	497 agents
Agent probablement pas cancérogène pour l'homme (**groupe 4**)	**Principe général** : Indications suggérant une absence de cancérogénicité chez l'homme et chez l'animal de laboratoire. **Cas particulier** : Indications insuffisantes pour l'homme associés à des indications suggérant une absence de cancérogénicité pour l'animal et fortement corroborées par des données mécanistiques et d'autres données pertinentes.	1 agent

Compte tenu du fait que ce travail porte sur les pratiques de CHIP du CLCC François Baclesse, utilisant une association d'oxaliplatine et d'irinotécan au moment de l'étude, nous détaillerons les propriétés physicochimiques principales, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de ces deux substances actives.

L'oxaliplatine

L'oxaliplatine est un alkylant de l'ADN formant des ponts intra-brins. Sa pharmacocinétique et celle de ses métabolites ont été évaluées chez l'homme à la fois dans le sang, le plasma et l'ultrafiltrat glomérulaire [142–145]. Après administration, l'oxaliplatine forme rapidement trois métabolites actifs : dichloro (1,2-diaminocyclohexane = DACH)-Pt, monochloro (DACH)-Pt et diaquo (DACH)-Pt (figure 7). Ces métabolites peuvent se lier de manière irréversible à de nombreux constituants sanguins ou tissulaires avant d'être éliminés par voie urinaire, principalement sous forme de conjugués inactifs (figure 7). La métabolisation rapide de l'oxaliplatine rend nécessaire le dosage de l'ensemble des complexes de platine formés *in vivo,* que ceux-ci soient sous des formes libres ou liées à des constituants sanguins [146]. En effet, bien que le platine fixé aux protéines plasmatiques et dans les érythrocytes soit pharmacologiquement inactif [146], il représente une part importante de la quantité retrouvée au niveau sanguin [142]. L'analyse du platine (libre et lié) doit donc être réalisée dans le plasma et les érythrocytes pour en faire un bon IBE.

La demi-vie d'élimination terminale de 300 heures de l'oxaliplatine permet une analyse post-exposition à distance de la chirurgie. Les demi-vies terminales des dérivés formés *in vivo*, estimées à environ 240 heures, permettent elles aussi une analyse des taux sanguins de médicaments cytotoxiques 15 à 20 heures après la CHIP, afin d'être certain qu'un passage systémique ait eu lieu, après contamination par voie inhalée ou cutanée [142].

L'oxaliplatine a été dosé dans différentes études lors des CHIP, dans des prélèvements environnementaux ou biologiques [78,84–87]. Concernant les matrices biologiques analysées, certaines études ont étudié l'urine des soignants [78], le plasma [86] ou les deux [85].

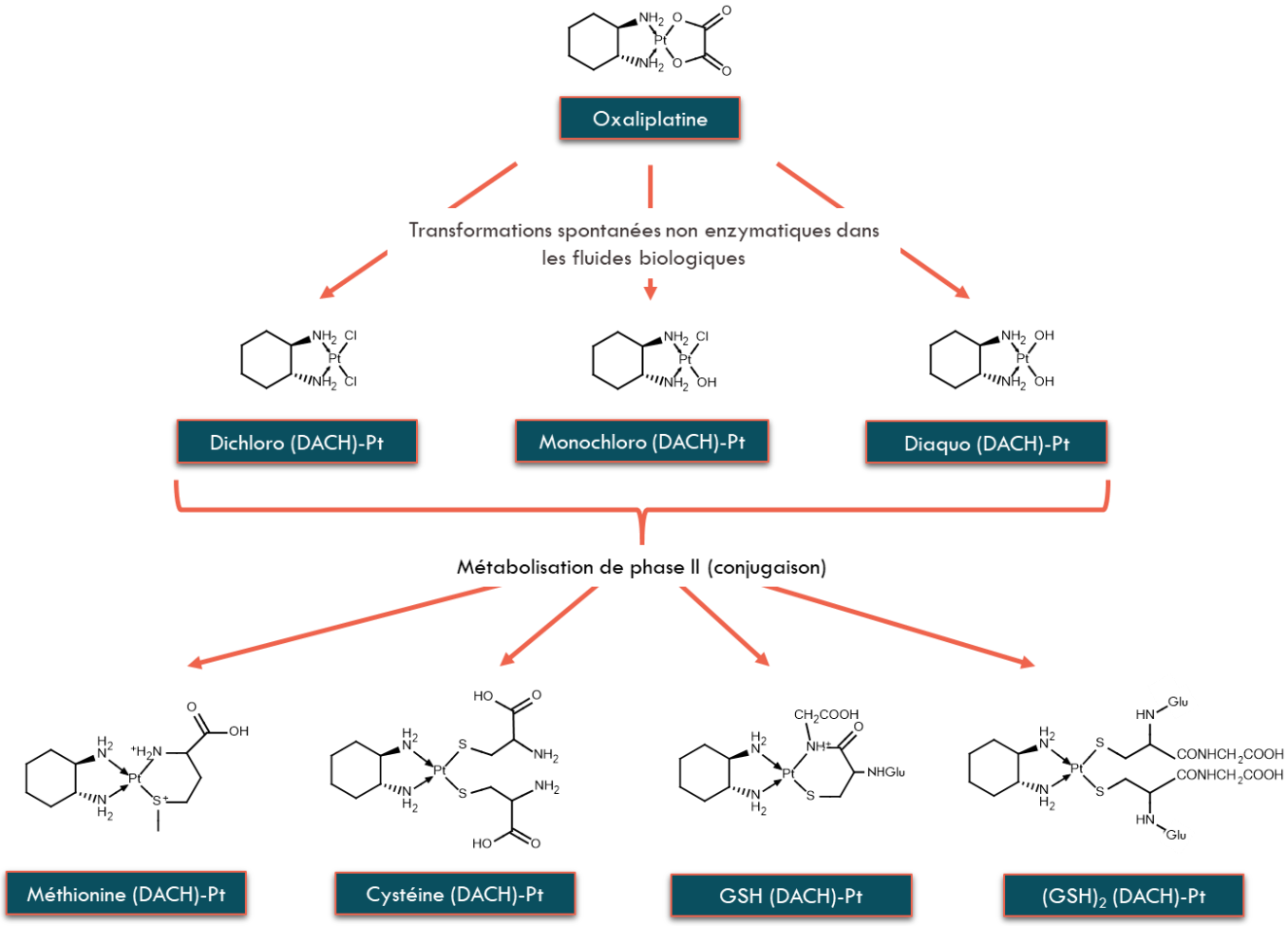

Figure 7 : principaux métabolites de l'oxaliplatine obtenus par transformation spontanée et métabolisation.

DACH = 1,2-diaminocyclohexane ; **GSH** = glutathion

L'irinotécan

L'irinotécan (CPT-11) est un dérivé semi-synthétique d'un alcaloïde hydrosoluble extrait de l'arbre originaire d'Asie *Camptotheca acuminata*, la camptothécine. Son activité antitumorale est due à son action d'inhibition de la topoisomérase de type I de l'ADN [147,148]. L'irinotécan, comme son métabolite actif, le SN-38, inhibent l'action de la topoisomérase de type I, une enzyme qui produit des cassures réversibles simple brin de l'ADN pendant la réplication de l'ADN. Ces cassures monocaténaires soulagent la tension de torsion et permettent la réplication de l'ADN. L'irinotécan et le SN-38 se lient au complexe extemporané topoisomérase I-ADN et empêchent la religation du brin d'ADN, entraînant une rupture de l'ADN double brin et la mort cellulaire. L'irinotécan est donc spécifique de la phase S du cycle cellulaire.

L'irinotécan forme *in vivo* plusieurs métabolites (figure 8), dont le SN-38 est le dérivé le plus actif pharmacologiquement (300 à 1000 fois plus actif que l'irinotécan) alors que l'APC, le NPC et le SN-38G sont eux inactifs [149].

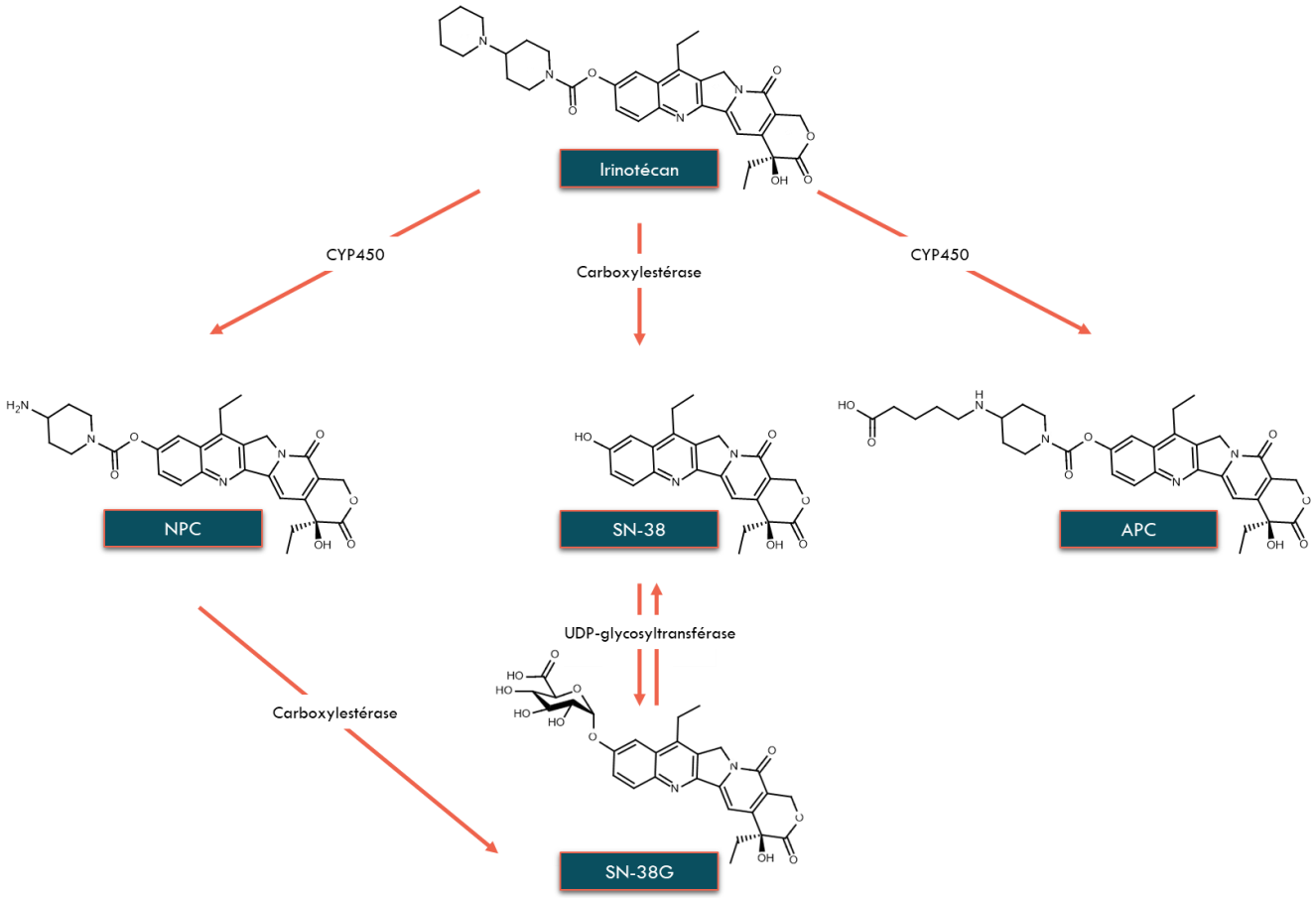

Figure 8 : principaux métabolites de l'irinotécan obtenus par fonctionnalisation et métabolisation.

CYP 450 = Cytochrome P 450 ; **SN-38G** = SN-38 glucuronoconjugué

Néanmoins, comme nous allons le voir ultérieurement, certains éléments physicochimiques, pharmacocinétiques, et pharmacogénétiques viennent largement complexifier le devenir précis de l'irinotécan et de ses métabolites dans l'organisme.

Concernant les aspects pharmacocinétiques, dès la fin de la perfusion, une diminution rapide des concentrations plasmatiques d'irinotécan est observée [148–150]. L'irinotécan suit une cinétique bi- ou tri-phasique caractérisée par une demi-vie plasmatique moyenne de la première phase de 12 minutes, celle de la seconde phase de 2,5 heures et une demi-vie terminale de 14,2 heures.

L'irinotécan sous forme inchangée correspond à la majorité des formes plasmatiques, suivi par l'APC, le SN-38G et le SN-38 (tableau 4 et figure 9) [149]. Ainsi, cinq heures après l'administration IV d'une dose classique de 350 mg/m^2, nous pouvons schématiquement observer au niveau plasmatique du patient [148–150] :

- 3 µg/mL d'irinotécan,

- 3 µg/mL d'APC,

- 0,3 µg/mL de SN-38G,

- 0,03 µg/mL de SN-38.

Les concentrations maximales de SN-38 sont atteintes entre 2 et 5 heures suivant la perfusion [149,151] (figure 9). L'irinotécan présente une pharmacocinétique linéaire en raison de la corrélation entre la dose et l'exposition systémique, avec néanmoins une grande variabilité interindividuelle, qui sera rapidement détaillée après [152].

Tableau 4 : principaux paramètres pharmacocinétiques obtenus chez des patients (n=33) ayant reçu 350mg/m^2 d'irinotécan IV, d'après Rivory *et al.* [149].

	AUC (µM/h)	C_{max} (µM)	$t_{½}$ (h)
Irinotécan	42,7	13,3	6,1
APC	26	2,7	6,7
SN-38	1,2	0,12	17
SN-38G	5	0,57	12

AUC = aire sous la courbe ; **C_{max}** = concentration maximale ; **$t_{½}$** = demi-vie d'élimination

Le pourcentage de liaison de l'irinotécan aux protéines plasmatiques est compris entre 30 et 68 % tandis que près de 98 % du SN-38 est fixé [150,153]. Les données de fixation aux protéines plasmatiques concernant l'APC, le NPC et le SN-38G ne sont quant à elles pas connues. Dans le plasma, la majorité de l'irinotécan et du SN-38 est liée à l'albumine, qui a une capacité de liaison plus forte pour le métabolite actif qui est plus hydrophobe, et l'albumine stabilise également les formes

lactones de l'irinotécan et du SN-38 [153,154]. Dans le sang, le SN-38 est presque complètement lié, les deux tiers étant localisés dans les plaquettes et surtout les globules rouges (GR)[153]. L'affinité de liaison du SN-38 pour les GR est presque 15 fois plus élevée que celle de l'irinotécan [153].

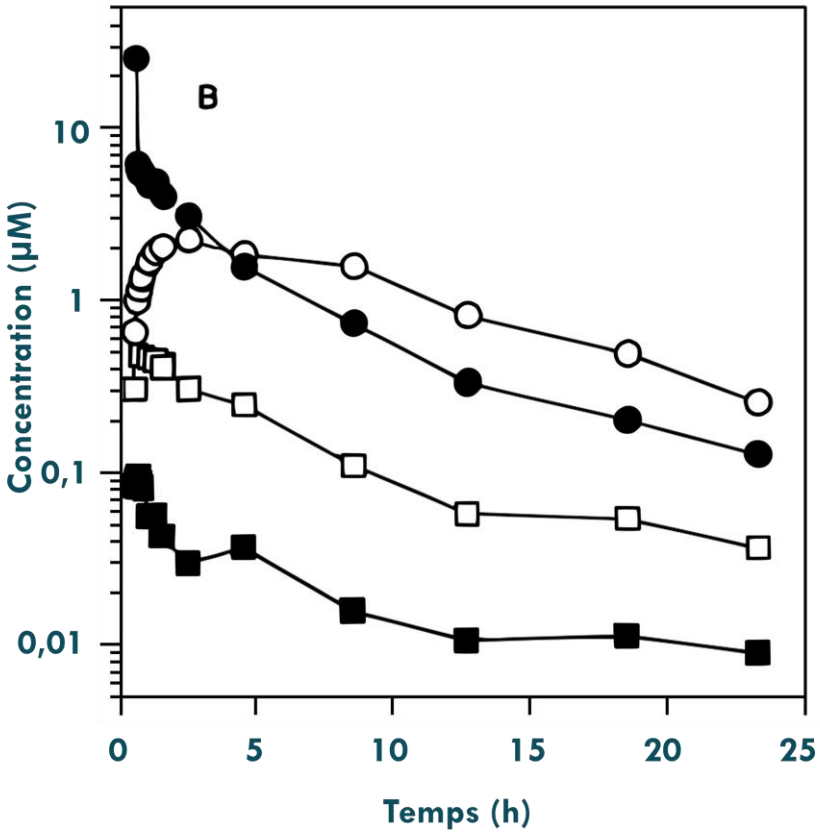

Figure 9 : concentrations plasmatiques d'irinotécan (●), d'APC (○), de SN-38G (□) et de SN-38 (■) chez un patient ayant reçu 350 mg/m^2 d'irinotécan IV [149].

La demi-vie de distribution du SN-38 a été estimée à environ 10 minutes et sa demi-vie d'élimination à une quinzaine d'heures [149,155]. Plusieurs modèles ont montré un deuxième pic plasmatique de SN-38, expliqué par une recirculation entéro-hépatique du SN-38, réabsorbé après déconjugaison intestinale du SN-38G par des β-glucuronidases bactériennes [156] (figure 8 et 10). De plus, une libération de SN-38 par les érythrocytes pourrait aussi expliquer ce deuxième pic plasmatique [149,157] (figure 9).

Concernant les voies de métabolisation, l'irinotécan comprend plusieurs voies mettant en jeu différentes enzymes d'expression pharmacogénétique variable [156,158,159]. L'irinotécan est catabolisé en métabolites inactifs APC et NPC par les cytochromes P450 (CYP) de la famille 3A : CYP3A4 et CYP3A5 (figure 10).

L'irinotécan est ainsi activé en SN-38, par la carboxylestérase 2 (CES2), et dans une moindre mesure par la carboxylestérase 1 (CES1). Il a été suggéré que la cytotoxicité de l'irinotécan dépende en partie du niveau d'expression de la CES2 [160].

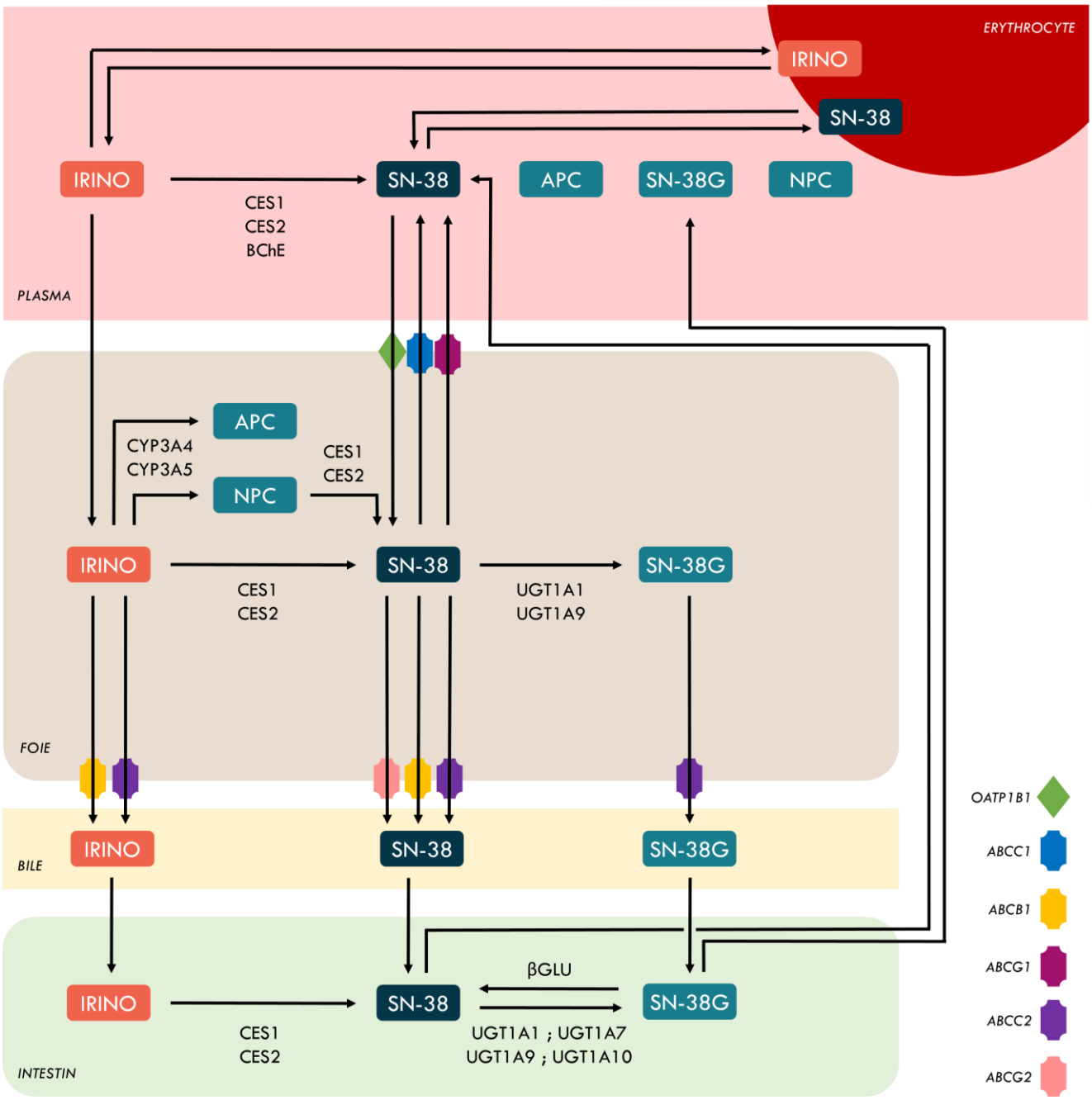

Figure 10 : métabolisme et élimination de l'irinotécan dans l'organisme d'après [149,152,153,158,159,161].

ABC = ATP-*binding cassette* ; **BChE** = butyrylcholinestérase ; **βGLU** = β-glucuronidases ; **CES** = carboxylestérase ; **CYP** = cytochrome P450 ; **IRINO** = irinotécan ; **OATP** = *organic anion transporting polypeptide* ; **SN-38G** = SN-38 glucuronoconjugué ; **UGT** = uridine diphosphate glucuronosyltransférase

Le métabolite SN-38 est principalement glucuronoconjugué par l'uridine diphosphate glucuronosyltransférase 1A1 (UGT1A1), et dans une moindre mesure par l'UGT1A7 et 1A9 [162]. L'irinotécan et le SN-38 sont des substrats de transporteurs d'efflux membranaires de la famille ABC (ATP-*binding cassette* - transporteur à cassettes liant l'ATP) parmi lesquels ABCB1 (également appelé MDR1-Pgp), ABCC2 (également appelé MRP2) et ABCG2 (également appelé BCRP), qui vont permettre leur sortie de la cellule. Ces transporteurs sont principalement localisés au niveau des hépatocytes, mais également au niveau des cellules tubulaires rénales. Des polymorphismes des gènes ABCB1 et ABCG2 sont ainsi associés à une diminution de clairance de l'irinotécan [162].

Concernant les aspects physico-chimiques de l'irinotécan, le cycle lactone de sa structure fait varier son activité. En effet, au pH physiologique sanguin (entre 7,35 et 7,45), le cycle lactone de l'irinotécan, du SN-38 et de l'APC peut être hydrolysé en une isoforme carboxylate (figure 11). Par conséquent, il existe un équilibre dépendant du pH entre ces formes lactone et carboxylate : en condition acide, la forme lactone est majoritaire, alors qu'en condition alcaline, la forme carboxylate est majoritaire [163,164]. Comme seule la forme lactone a une activité antitumorale, une légère modification du pH sanguin pourrait modifier la pharmacocinétique et l'efficacité de l'irinotécan [165]. En effet, la forme carboxylate doit son caractère inactif au manque d'affinité entre son groupement carboxylate et la topoisomérase I. Cependant, dans le plasma, la forme carboxylate de l'irinotécan et la forme lactone du SN-38 sont prédominantes [151,164]. Ce phénomène pourrait s'expliquer par une distribution tissulaire plus élevée de la forme lactone de l'irinotécan et par la liaison préférentielle de la fonction lactone du SN-38 aux protéines plasmatiques [158]. La conversion de l'irinotécan lactone en carboxylate dans la circulation est rapide, avec une demi-vie initiale d'environ 10 minutes, ce qui se traduit par une réduction de 50 % de la concentration d'irinotécan lactone après 2h30 de perfusion [151,164].

Il apparaît donc primordial de doser l'irinotécan et ses différents métabolites afin de ne pas conclure à tort à une absence de contamination, en n'ayant pas pris en compte l'ensemble des molécules pouvant être témoin de la contamination de l'organisme des soignants. En raison de son excrétion urinaire modérée, un dosage urinaire de l'irinotécan semble peu opportun. Il paraît donc pertinent de doser l'irinotécan dans le sang à la fois dans le compartiment plasmatique et dans le compartiment érythrocytaire. En effet, les érythrocytes semblent être un compartiment de stockage, et peuvent ainsi être intéressants à analyser [157,166]. Ainsi, le plasma et les globules rouges semblent être deux matrices appropriées pour doser l'irinotécan et ses métabolites. De plus, comme nous l'avons vu dans ce paragraphe, les demi-vies des différents composés à doser sont favorables, comme pour le platine, à une analyse sanguine à distance de quelques heures de l'opération [148,167]. La liaison aux protéines

plasmatiques d'environ 65 % pour l'irinotécan et de 95 % pour le SN-38 va, comme pour les dérivés du platine, nécessiter d'utiliser une analyse de la quantité totale des deux espèces sous toutes ses formes (libres et liées) au niveau sanguin.

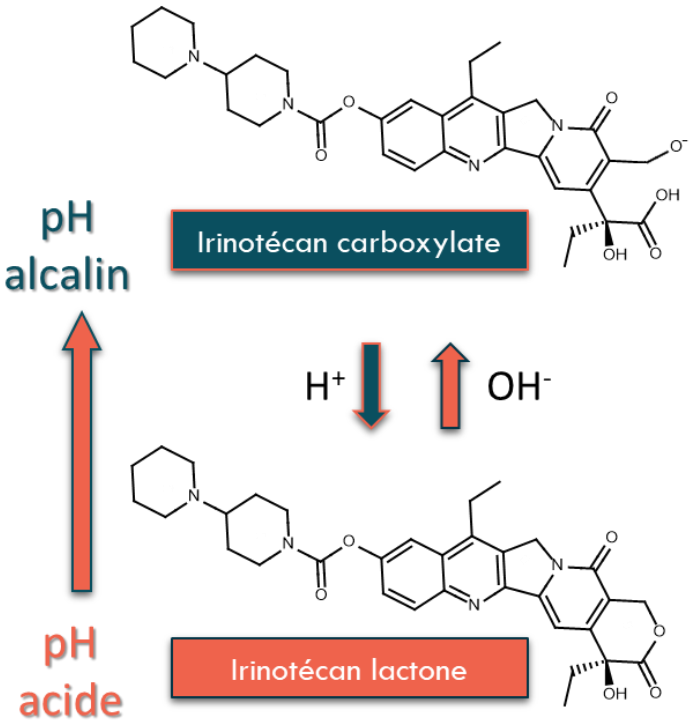

Figure 11 : équilibre entre les isoformes lactone/carboxylate de l'irinotécan selon le pH.

Parmi l'ensemble des études ayant analysé les risques de contamination de l'environnement et des soignants par des chimiothérapies lors des CHIP, aucune ne s'est intéressée à l'irinotécan. L'analyse de cette molécule, ainsi que ses métabolites formés *in vivo*, constitue donc une perspective intéressante afin de compléter les données obtenues avec d'autres chimiothérapies en CHIP : mitomycine C, cisplatine et oxaliplatine.

4.2 Les risques de contamination liés à l'exposition aux anticancéreux lors des CHIP

Les risques pris par les soignants sont notamment proportionnels à leur durée d'exposition, qui peut être mensuelle, hebdomadaire voire pluriquotidienne, en fonction de l'activité de chaque catégorie professionnelle. Cette exposition va également être dépendante du type d'établissement de

santé (CLCC, centre hospitalier universitaire, centre hospitalier général, établissement privé) et de leur activité opératoire. De plus, une rémanence des produits dans l'environnement peut avoir lieu, laissant les professionnels en contact potentiel avec des médicaments cytotoxiques alors qu'ils pensent ne pas prendre de risques.

Cette contamination à très faible dose peut être ponctuellement majorée en cas d'incident/accident : projection liée à une erreur de manipulation, fuite de poche, contamination par les excrétas du patient, ou moins vraisemblablement dans le cas d'accident d'exposition au sang (AES).

De plus, la diversité des produits manipulés et les possibles associations de chimiothérapies peuvent laisser penser qu'un effet cocktail est possible [168]. Cet effet étant particulièrement connu et utilisé dans le cadre des polychimiothérapies, il est ainsi possible que cette synergie d'effet puisse aussi se produire à très faibles doses.

Nous pouvons distinguer deux types risques : immédiats et retardés. Dans le premier cas de figure, les risques sont liés à une exposition aiguë du soignant, qui peut avoir lieu *via* les contaminations de l'air et/ou des surfaces, les produits pouvant pénétrer l'organisme par voie cutanée, respiratoire ou orale. Ces contaminations peuvent être exacerbées lors des incidents/accidents évoqués plus haut. Les risques retardés sont, eux, plutôt liés à une exposition à bas bruit, sur une plus longue période d'exposition professionnelle, sans pour autant s'être manifesté durant toute cette période par des signes cliniques d'exposition aiguë.

Risques immédiats

Les risques immédiats sont peu vraisemblables car la probabilité d'une exposition accidentelle à d'importantes quantités de chimiothérapie est faible. Elle peut cependant avoir lieu par exemple en cas de projection de chimiothérapie sur le visage. Ces cas doivent être considérés comme extrêmement rares car les barrières de protection (EPI et EPC en particulier) sont largement en œuvre. Cependant, une situation d'urgence en salle (anomalie technique, défaillance brutale du patient), peut être à l'origine d'une mise en mouvement du bain de chimiothérapie, qui peut alors exposer l'environnement et les soignants. Si cela venait à être le cas, les effets attendus seraient ainsi identiques aux effets indésirables classiquement retrouvés avec les anticancéreux conventionnels : nausées et vomissements, maux de tête, diarrhées, irritations cutanéo-muqueuses voire nécrose au niveau local, prurit ou encore réactions asthmatiformes [33,169]. Bien que ces cas semblent être aujourd'hui bien mieux maitrisés par rapport aux années 1970 à 2000, un cas récent de toxicité hématologique associée

à des céphalées, vomissements et épistaxis, chez une infirmière de bloc opératoire diplômée d'état (IBODE) ayant participé à une CHIP vient rappeler que ces risques ne doivent pas être occultés [170].

Risques retardés

Les risques retardés pour les soignants seront là encore similaires à ceux retrouvés chez les patients bénéficiant de chimiothérapies, avec des effets bien documentés de reprotoxicité (avortements, stérilité chimio-induite, grossesses extra-utérines), de tératogénicité (malformations fœtales) mais également de mutations et de cancers secondaires [34,35,171–173].

A l'heure actuelle, le seul effet connu et dont la maîtrise du risque est légiférée est la stérilité et tératogénicité, ayant pour conséquence de demander aux employeurs de ne pas exposer les femmes enceintes ou allaitantes aux médicaments cytotoxiques [174]. En effet, une évaluation épidémiologique des infirmières a par exemple révélé une multiplication par deux du risque d'avortement spontané parmi les infirmières exposées à des antinéoplasiques plus d'une heure par jour au cours du premier trimestre de grossesse [172]. Certaines cohortes étudiées ont également révélé un excès de risque d'hémopathie maligne et de cancer du sein chez des infirmières exposées. Cependant, de nombreuses études ont montré une absence de sur-risque dans les populations exposées, ce qui impose aujourd'hui de poursuivre les études avec des cohortes plus larges. Enfin, la contamination peut aussi être le témoin d'un respect uniquement partiel des mesures de protection, élément imprévisible, car lié à de nombreux déterminants chez le soignant : sensibilisation et formation reçue, état psychologique du soignant, contexte de travail, disponibilité et utilisation conforme des EPI et EPC.

5. Différentes voies de contamination des soignants

Il existe trois principaux modes de contamination de l'organisme par les médicaments cytotoxiques : la voie respiratoire, la voie cutanée et la voie digestive. Il est difficile de savoir par quelle voie majoritaire les médicaments cytotoxiques peuvent pénétrer l'organisme et atteindre la circulation systémique [8]. Il est également probable que cela soit dépendant du contexte (température, humidité) de la molécule et de l'état de santé du soignant (altération possible des barrières de protection habituelles).

5.1 Voie cutanée

La voie cutanée est la première porte d'entrée identifiée, car celle-ci peut permettre un contact avec les chimiothérapies par contact direct avec le produit, par contact indirect, *via* une surface ou un matériel contaminé, ou par des aérosols de chimiothérapies dans l'air [14]. La contamination peut évidemment avoir lieu si le soignant ne porte aucun EPI (blouse, casaque ou gant par exemple) mais elle peut aussi intervenir si ces barrières sont non adaptées (matériau), insuffisamment changées, détériorées ou défectueuses. De plus, certaines zones peuvent se retrouver en contact avec des chimiothérapies car difficiles à protéger (front ou cou par exemple).

Pour permettre l'absorption cutanée, le médicament cytotoxique doit d'abord traverser le film hydrolipidique, la couche cornée et l'épiderme pour atteindre la circulation sanguine dans le derme. Les médicaments doivent également avoir un faible poids moléculaire (<500 Da), un logarithme du coefficient de partage (logP) entre 0 et 5, c'est à dire faiblement lipophile ou amphiphile, et doivent être principalement sous forme faiblement acide au niveau de la peau, qui a un pH compris entre 5,2 et 7 [175]. Comme le montre le tableau 5, de nombreuses molécules présentent des caractéristiques pouvant induire un risque de contamination des soignants : poids moléculaire, logP et potentiel logarithmique de constante d'activité (pKa).

Tableau 5 : classification issue du CIRC et propriétés physicochimiques des principaux anticancéreux utilisés lors des CHIP.

Anticancéreux	Classification CIRC	Poids moléculaire (Da)	pKa	LogP	Pression de vapeur (mmHg à 25°C)	Réf.
mitomycine C	IIb*	334	3,2 et 6,5	- 0,3	$6,8\ 10^{-10}$	[9,139,176–178]
oxaliplatine	ND	397	5,88	1,73	0,46	[9,176–178]
cisplatine	IIa**	298	5,1	0.04	$1,35\ 10^{-5}$	[9,138,176–178]
paclitaxel	ND	854	-1 et 10,3	3,5	$7,50\ 10^{-3}$	[9,176–178]
docétaxel	ND	808	-3 et -1	11	$5,6\ 10^{-27}$	[9,176–178]
irinotécan	ND	587	3,8 et 9,47	3,7	ND	[9,140,176–178]

* Carcinogène possible pour l'homme
** Carcinogène probable pour l'homme

CIRC = Centre International de Recherche sur le Cancer ; **LogP** = logarithme du coefficient de partage ; **ND** = non déterminé ; **pKa** = potentiel logarithmique de constante d'activité

L'irinotécan et l'oxaliplatine présentent ainsi les caractéristiques requises pour un passage systémique par voie cutanée, excepté une proportion importante de forme ionisée à un pH légèrement acide pour l'oxaliplatine [176–178]. Ces risques de passage transcutané ne sont pas uniquement théoriques mais ont été démontrés *in vitro,* notamment avec des complexes de platine, sur de l'épiderme humain reconstitué, à des concentrations allant jusqu'à 5 µg/mL [179]. Ce passage systémique est également démontré *in vivo,* étant notamment un effet secondaire lié à l'utilisation de chimiothérapie sous forme topique [180].

5.2 Voie respiratoire

La contamination par voie respiratoire est possible car les molécules de chimiothérapie peuvent se retrouver dans l'air ambiant soit sous forme de gaz, soit, de manière plus probable, sous forme d'aérosols [79,181]. On entend par aérosol toute suspension de particules solides ou liquides dans un milieu gazeux (l'air en l'occurrence), ayant une vitesse de chute négligeable, inférieure à 0,25 m/s [182]. Dans les conditions d'air ambiant, cela correspond à l'ensemble des particules inférieures à 100 µm. Les aérosols intègrent également les particules biologiques : microbiennes, animales ou végétales, dénommées bioaérosols.

La création de phases gazeuses de chimiothérapies est peu probable car, à température ambiante, aucun produit ne peut passer à l'état gazeux. Cependant, cela peut devenir possible en cas d'élévation de la température, ce qui est le cas lors des CHIP. Les phénomènes d'aérosolisation sont bien plus probables et peuvent se produire quelle que soit la température. Il est ainsi possible de créer des aérosols de liquide ou de solide. Les phénomènes de connexion/déconnexion sont les principaux vecteurs de contamination, notamment ceux induits par l'utilisation des dispositifs médicaux d'administration de chimiothérapies.

Bien qu'elle soit difficile à objectiver chez l'humain, l'inhalation avec dépôt de particules et/ou d'aérosols dans les voies respiratoires supérieures et inférieures du manipulateur peut également être une source de contamination [79,181]. Leur dépôt va varier en fonction des caractéristiques physico-chimiques des particules et des aérosols et des caractéristiques physiologiques des voies respiratoires. Ainsi, les aérosols de diamètre aérodynamique compris entre 5 et 10 micromètres se déposent principalement dans l'oropharynx et dans les voies aériennes respiratoires supérieures. Les particules de 1 à 5 micromètres se déposent dans les voies respiratoires de petit diamètre et dans les alvéoles pulmonaires (pour 50 % des particules de 3 micromètres) et peuvent atteindre rapidement la circulation systémique [183,184]. Cependant, aucune donnée n'est disponible sur le diamètre des aérosols

potentiellement formés. Il faut donc considérer les aérosols de toutes les tailles comme source de contamination globale, entraînant un passage potentiel au travers de différents épithéliums pouvant conduire à un passage systémique.

5.3 Voie digestive

La dernière voie de contamination potentielle par les chimiothérapies est la voie digestive. Bien que cette voie soit la moins probable des voies de pénétration dans l'organisme, elle ne doit pas être exclue [185]. La cause quasi-exclusive d'entrée dans le tractus digestif de chimiothérapies est le contact main-bouche, ou contact objet-bouche avec des mains et/ou objets contaminés. En pratique de soins, ces situations sont extrêmement improbables car les soignants portent un masque lors de l'utilisation des chimiothérapies et cela encore plus dans un bloc opératoire [7]. Cette voie est ainsi considérée comme plus anecdotique. Néanmoins, en cas de pause ou de fin de poste, une contamination résiduelle par défaut des procédures de lavage des mains peut permettre une persistance des médicaments cytotoxiques sur les mains. Celles-ci peuvent alors contaminer les surfaces, aliments et boissons manipulés, rendant possible cette voie de contamination dans ce contexte précis.

Après avoir vu en détail les risques liés à l'exposition aux chimiothérapies, puis les voies pouvant conduire à une contamination des soignants, nous allons maintenant nous intéresser aux outils de protection qui doivent permettre d'assurer des barrières de prévention, de récupération et d'atténuation efficaces contre les risques d'exposition.

6. Quels outils de protection pour les professionnels ?

Il existe différents types d'outils et de méthodes pour protéger les professionnels lors de la CHIP : équipements de protection collective, équipements de protection individuelle, suivi médical des professionnels et stratégie d'évaluation et de gestion des risques [9,14,23,47,131,186].

6.1 Equipements de protection collective

Parmi les études menées en 2002 et 2018 (tableau 6), regroupant les données de 27 procédures de CHIP utilisant la **technique de l'abdomen ouvert**, 16 ont utilisé un **dispositif spécifique de**

protection placé sur l'abdomen avant l'administration du/des anticancéreux afin d'éviter toute contamination de l'environnement [82,85]. Dans cette configuration, l'abdomen est partiellement recouvert d'un champ adhésif chirurgical troué pour permettre le passage des mains du chirurgien. Cette protection est la première barrière physique qui protège l'ensemble de la salle d'opération et finalement la plus proche de la source de contamination. Cependant, aucune étude n'a comparé la contamination de l'environnement et/ou des soignants avec ou sans l'utilisation d'un tel dispositif de protection.

Une enquête multicentrique menée en 2013 par Ferron *et al.* a analysé les risques professionnels et les mesures de protection utilisés lors des CHIP en France [187]. Environ 60 % des centres utilisaient ce type de dispositif de protection couvrant l'abdomen (n=15), classique un champ chirurgical étanche souple ou rigide, avec une ouverture centrale pour passer la main ou nécessitant une petite incision.

Certaines équipes ont ainsi décrit précisément l'utilisation de dispositif médical spécifiquement dédié à la CHIP, basé sur le concept de la « boîte à gants » [188]. Le principe est de prolonger la cavité abdominale par une sorte de boîte à gants partant des bords de la laparotomie (figure 12). Le chirurgien découpe un trou au milieu d'une feuille de latex. Ce trou a la même forme et la même taille que la laparotomie. Les bords du latex sont fixés hermétiquement aux berges cutanées de la laparotomie à l'aide d'agrafes. Ensuite fixé sur le cadre « colisée », l'ensemble est recouvert d'un couvercle transparent contenant un orifice en son centre, et permettant le passage d'une main. Aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité d'un tel dispositif en terme de sécurité et une aérosolisation et/ou une vaporisation peuvent donc *a priori* avoir lieu [79,181].

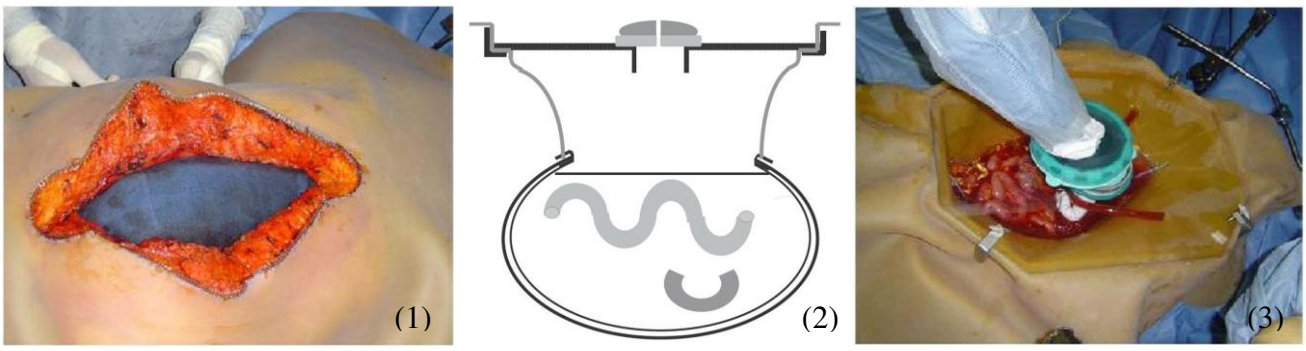

Figure 12 : dispositif de protection de l'abdomen proposé par l'équipe de Benoit *et al.* [189].

(1) Un trou de même taille et forme que la laparotomie est découpé dans une feuille de latex, agrafée hermétiquement à la peau. **(2)** Schéma transversal montrant la cavité abdominale élargie pendant la CHIP. **(3)** Un couvercle transparent avec un orifice central est fixé sur le cadre et ferme hermétiquement la cavité abdominale élargie.

Tableau 6 : techniques de CHIP, chimiothérapies utilisées, durée et température du bain de chimiothérapie et nombre de professionnels dans la salle d'opération.

Année	Technique de CHIP	Chimiothérapie et posologie utilisée	Durée de la CHIP (min)	Température de la CHIP (°C)	Professionnels dans la salle d'opération	Réf.
2002	Ouverture avec protection (n=10)[a]	mitomycine C [13,3 – 23,7 mg]	90	NR	NR	[82]
2006	Ouverte (n=5)[a]	mitomycine C [30 - 35 mg/m^2]	90	40-41	NR	[83]
2007	Simulation (n=9)[b]	oxaliplatine 230, 460 et 920 mg	30, 60 et 90	41, 43 et 45	NA	[84]
2010	Ouverte avec protection (n=6)[a]	oxaliplatine 460 mg/m^2	30	[39,7 ; 43,4]	chirurgien et IADE	[85]
2011	Ouverte (n=1)[a]	oxaliplatine Dose NR	30	42,5	Durant la CHIP : chirurgien, interne de chirurgie, MAR, IBODE, IADE Avant/après la CHIP : agent logistique, agent d'entretien	[86]
2012	Ouverte (n=3)[a] Fermée (n=16)[a]	cisplatine [84 - 174 mg] oxaliplatine [75 - 648 mg]	NR	NR	NR	[87]
2014	Semi-fermée (n=2)[a]	cisplatine 100 mg/m^2	60	NR	NR	[88]
2015	Ouverte (n=6)[a]	oxaliplatine 460 mg/m^2	30	NR	Durant la CHIP : chirurgien, interne de chirurgie, MAR, IBODE, IADE Avant/après la CHIP : agent logistique, agent d'entretien	[78]
2018	Fermé (n=1)[a]	cisplatine 85mg	NR	NR	Durant la CHIP : chirurgien, MAR, IBODE, IADE Après la CHIP : agent d'entretien	[89]

[a] nombre de procédures de CHIP qui ont été évaluées
[b] nombre de CHIP qui ont été simulées

IADE = infirmier anesthésiste diplômé d'état ; **IBODE** = infirmier de bloc opératoire diplômé d'état ; **MAR =** médecin anesthésiste réanimateur ; **NA** = non applicable ; **NR =** non retrouvé

Dans les publications analysées, le matériau constituant le revêtement de sol et les protections pour le recouvrir ne sont pas décrits, alors que ces éléments jouent un rôle important pour limiter la contamination.

Dans un premier temps, la protection du sol *via* des champs stériles et/ou tapis absorbant permet d'assurer un effet absorbant en cas de déversement ou de fuite [190]. Si cette barrière physique n'existe pas ou est perméable, une contamination du sol peut avoir lieu.

Deuxièmement, ce champ stérile posé sur le sol empêche les phénomènes d'adsorption/perméation de chimiothérapie sur un sol en PVC. En effet, ces phénomènes constituent un risque bien plus critique pour la contamination de l'environnement, et ce, à plus ou moins long terme, lié à un relargage potentiel d'anticancéreux au fil du temps. Ce phénomène est décrit pour les seringues ou les poches en PVC utilisées pour l'administration de chimiothérapie IV et a été démontré pour le paclitaxel [70]. Si cela se produit avec ces dispositifs, il est probable que ce phénomène se produise en surface du sol, créant une contamination récurrente de ce dernier.

Aucune procédure de nettoyage spécifique et précise vis-à-vis de la contamination chimique au bloc opératoire n'est également décrite dans les publications retrouvées (nature, dilution et temps de contact des produits de nettoyage). Cela peut modifier la perception du risque chez les agents en charge de l'entretien, qui pourraient croire à tort que la contamination peut "disparaître" avec la sortie du patient de la salle. Cependant, certaines publications ont montré une concentration élevée de médicaments cytotoxiques sur le sol, cela longtemps après la CHIP et malgré plusieurs bionettoyages successifs [78,86]. Des données non publiées issues de prélèvements menés au CLCC François Baclesse ont également montré qu'après chaque bionettoyage, il restait environ 50 % des quantités de chimiothérapies présentes avant ce bionettoyage sur le revêtement de sol, confirmant des données similaires retrouvées dans la littérature [89].

Enfin, le risque de contamination ne s'arrête pas à la salle, puisque le patient, mais également les différents matériels (draps, lits…) et DM (champs, drains…), sont encore vecteurs de contamination potentielle hors de la salle et même hors du bloc, jusqu'à la chambre du patient [191].

Le débit d'extraction/échange d'air est également un paramètre majeur à prendre en compte. Les études n'indiquent pas quels systèmes de ventilation sont utilisés, mais seules deux études font référence à un dispositif d'évacuation de la fumée. Il n'est pas indiqué si certains centres ont une salle d'opération avec un système à flux laminaire, si l'extracteur de fumée est individuel ou centralisé et si certaines salles d'opération sont dédiées aux procédures de CHIP.

Les extracteurs de fumée sont composés d'un système d'aspiration (pompe à vide), d'un filtre, d'un tuyau et d'une buse d'entrée. L'extracteur doit permettre une efficacité élevée vis-à-vis de la captation des particules en suspension dans l'air et doit être utilisé conformément aux recommandations du fabricant pour atteindre une efficacité maximale [192]. L'extracteur de fumée ou l'entrée de la buse du tuyau d'aspiration de la pièce doit être maintenu à moins de 5 cm du site chirurgical pour capter tout élément contaminant, fumée, vapeur ou aérosol.

Dans leur étude française, Ferron *et al.* indiquent que seule la moitié des salles d'opération est équipée d'un système à flux laminaire [187]. L'extracteur de fumée utilisable aussi bien lors de la chirurgie de cytoréduction que lors de la CHIP est centralisé pour la moitié des centres et individualisé pour un tiers des centres. Un seul des cinq centres de l'étude n'utilise aucun système d'extraction. Or, il a été montré que même en cas de non utilisation de chimiothérapies, il est possible de constater des effets délétères avec les fumées opératoires liées à la cytoréduction, justifiant en cela l'utilisation d'un extracteur de fumées [130].

Selon les recommandations de la société française d'hygiène hospitalière (SF2H), il est fortement recommandé de faire une analyse *a priori* des risques pour la mise en place d'un traitement de l'air [193]. Bien que ces recommandations s'appliquent aux risques microbiologiques et non au risque chimique, elles permettent malgré tout de réduire la contamination chimique par captation d'au moins une partie de cette contamination par vapeurs ou aérosols. Ainsi, l'ensemble des mesures préconisées par ces recommandations couvrent aussi partiellement le risque chimique. Il est également fortement recommandé qu'un traitement de l'air assure : un apport d'air neuf, une filtration, une surpression et un régime de distribution permettant un renouvellement d'air optimisé et adapté à la cinétique d'élimination des particules. Ainsi, ce système doit être en mesure d'éliminer rapidement et efficacement les éventuelles contaminations des chimiothérapies, gazeuses ou aérosolisées. Il est aussi recommandé que la cascade de pression assure un gradient de 15 ± 5 Pa, afin que le risque d'une ouverture de porte de salle ne contamine le reste du bloc opératoire [193]. Pour pallier à cela, les salles de CHIP doivent être en conformité avec deux autres recommandations de la SF2H : limiter au minimum nécessaire le nombre de personnes présentes dans la salle pendant l'intervention et réduire au minimum nécessaire les allées et venues et mouvements du personnel, ainsi que les ouvertures de porte dans la salle d'opération. L'autre possibilité est de maintenir la salle en dépression par rapport aux locaux adjacents, mais cette configuration plus complexe nécessite des sas à toutes les ouvertures de la salle, afin de maîtriser la qualité particulaire et microbiologique de l'air entrant.

Enfin, il est recommandé d'utiliser des systèmes permettant de limiter le risque d'aérosolisation lors de la production de fumées chirurgicales, ce qui, par extrapolation, doit s'appliquer à tout autre produit à risque d'aérosolisation, incluant donc les chimiothérapies.

6.2 Equipements de protection individuelle

Gants

Compte tenu des protections opératoires mises en place au cours de la CHIP, la voie de contamination la plus directe et la plus exposante est la voie cutanée et plus précisément au niveau des mains. Ainsi, les gants constituent la première barrière de protection à utiliser [9]. Ces gants doivent être conformes à la norme NF EN 16523-1+A1 et ASTM [194]. Ils ont été étudiés dans le contexte des CHIP dans sept études (tableau 7). En termes de matériau, la majorité des équipes a utilisé des gants en latex. Cependant, le néoprène semble être meilleur pour prévenir la contamination par les médicaments antinéoplasiques [195]. Les meilleures performances du néoprène ne doivent malgré tout pas constituer une "fausse protection" pour les professionnels de santé qui doivent être conscients que le risque de contamination des gants est non négligeable par les complexes du platine, à la fois avec des gants en latex et en néoprène [78,86–88].

Pour les molécules organiques telles que la mitomycine C, le paclitaxel, le docétaxel, l'irinotécan, la perméation du latex n'a été démontrée que dans des expériences de simulation [82]. Pour la mitomycine C, les études doivent être effectuées dans des conditions réelles avec du néoprène, le matériau réellement recommandé. En effet, bien que des données rapportant une absence de passage au travers de deux paires de gants après deux heures de bain de chimiothérapie aient été publiées, cette analyse n'a été réalisée que pour des gants en latex [196].

Concernant le nombre de paires de gants à utiliser, la plupart des chirurgiens en ont utilisé deux dans les études publiées et une équipe a utilisé un triple gantage (tableau 7). Même s'il est difficile de mesurer l'impact entre l'épaisseur des gants et le passage de molécules toxiques, l'épaisseur des gants reste un critère majeur de protection [197]. Une étude sur la perméabilité des gants a montré qu'aucun phénomène de perméation n'était détecté lorsque deux paires de gants étaient utilisées, dans des tests réalisés après 30 ou 60 minutes d'exposition à 43°C et pour les molécules classiquement utilisées en CHIP : cisplatine, oxaliplatine, irinotécan, mitomycine C et paclitaxel [198]. Il est également important de prendre en compte la difficulté de tester l'intégrité des gants [199]. Cependant, l'utilisation de gants adaptés à la manipulation des anticancéreux doit permettre de limiter le risque de rupture de continuité

du matériau et de trous visibles ou non. Une vigilance doit malgré tout persister concernant un éventuel transfert de risques : le gain en termes de protection du soignant grâce à une épaisseur élevée de gants ne doit pas être contrebalancé par des difficultés techniques majorées par une moindre dextérité des opérateurs liée à l'épaisseur des gants. Cela est valable pour le chirurgien et l'aide opératoire, pour assurer un geste chirurgical sûr et précis, mais également pour les IBODE, les infirmiers anesthésistes diplômés d'état (IADE), les médecins anesthésistes-réanimateurs (MAR) ou tout autre professionnel ayant la nécessité de réaliser un geste avec précision. A titre d'exemple, l'utilisation des gants, souvent au nombre de trois, par les préparateurs en pharmacie manipulant en isolateur stérile nécessite une période d'adaptation pour trouver la sensibilité et la précision nécessaire à une préparation sécurisée.

Quelle que soit la technique utilisée, il est ainsi communément admis d'utiliser au moins deux paires de gants [23,200]. Cependant, Ferron *et al.* ont rapporté dans leur enquête que le gantage des chirurgiens semble très hétérogène en termes de matériau, de nombre de paires et de fréquence de changement, ce qui montre que des recommandations sont attendues [187,201]. Une étude a révélé un taux de contamination beaucoup plus faible lorsque trois paires de gants étaient portées et les auteurs ont donc recommandé l'utilisation systématique du triple gantage [78]. Il est également préconisé que le chirurgien et l'aide opératoire en contact direct avec la chimiothérapie, portent parmi ces gants, un gant allant jusqu'au coude [23].

Enfin, la fin de l'activité au cours de laquelle sont manipulés directement ou indirectement des chimiothérapies est également à risque, notamment lors du changement ou du retrait des équipements de protection comme les gants [14]. Ainsi, un rappel des procédures et un entrainement doivent être réalisés par les équipes pour ces étapes.

Lunettes

Six des neuf études ont indiqué l'utilisation de lunettes de protection ou d'un masque avec visière de protection. Une protection des yeux et/ou du visage est nécessaire car des projections sont possibles à tout moment : lors du branchement de la chimiothérapie, lors du brassage dans l'abdomen ou lors du rinçage et du retrait du dispositif d'administration [17]. Le port de lunettes « personnelles » doit également être définie : en effet, celles-ci peuvent être exposées et ne seront pas détruites ou systématiquement nettoyées en fin de poste. Des lunettes dédiées et/ou des visières protectrices supplémentaires devraient ainsi leur être préférées et ces EPI doivent répondre à la norme EN 166 [202].

Tableau 7 : équipements de protection individuelle et collective (EPI et EPC), procédures, formation et suivi des membres de l'équipe opératoire.

Année	Evacuation de l'air	Tenue	Masque	Protection oculaire	Gants - Matériaux - Nombre de paires - Fréquence de changement	Procédures, entrainement et suivi	Réf.
2002	Dispositif d'évacuation des fumées 30L/min avec filtre à charbon	NR	NR	Protection oculaire (non décrite)	- Latex - Double gantage - Fréquence : NR	NR	[82]
2006	NR	NR	NR	NR	- Latex - Double gantage - Changés toutes les 30min	NR	[83]
2007	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[84]
2010	Dispositif d'évacuation des fumées	Casaque stérile	FFP3	Protection oculaire (non décrite)	- Latex - Triple gantage (une paire de gants longs) - Fréquence : NR	NR	[85]
2011	NR	Casaque imperméable + Sur-chaussures	NR	Lunettes de protection	- Latex - Double gantage (une paire de gants longs) - Fréquence : NR	NR	[86]
2012	NR	NR	NR	NR	- Latex ou néoprène - Double gantage - Fréquence : NR	NR	[87]
2014	NR	NR	FFP3	Protection oculaire répondant à la norme EN 166	- Latex (externes) et néoprène (internes) - Double gantage - Fréquence : NR	Règles de sécurité conformément aux bonnes pratiques de manipulation des chimiothérapies	[88]
2015	NR	Casaque imperméable + Sur-chaussures	FFP1	Ecran de protection	- Latex - Nombre : NR - Fréquence : NR	NR	[78]
2018	NR	Casaque imperméable	Masque chirurgical	Lunettes de protection	- Double gantage pour la manipulation de l'abdomen - Latex ou nitrile pour le reste des actes	NR	[89]

FFP = pièce faciale filtrante contre les particules ; **NA =** non applicable ; **NR** = non retrouvé

Enfin, la potentielle exposition oculaire pose la question des porteurs de lentilles de contact, surtout réutilisables. En effet, il pourrait être envisagé que celles-ci soient contaminées, soit lors de l'activité professionnelle, soit lors de leur retrait, en cas de mains contaminées. Il semble ainsi d'autant plus important de porter les lunettes ou la visière de protection. Les recommandations pourraient ainsi tendre vers le port de lunettes de protection dédiées à l'activité professionnelle. Si pour des raisons de confort le professionnel choisit de porter des lentilles, il devrait opter pour des lentilles jetables, plutôt que réutilisables.

Casaques

Seules quatre études ont indiqué utiliser un habillage chirurgical spécifique. Concernant les EPI, l'étude de Ferron *et al.* rapporte que 80 % des équipes ont porté une casaque imperméable renforcée, mais seulement la moitié ont utilisé des couvre-chaussures [187]. En ce qui concerne les casaques imperméables renforcées, la résistance à la pénétration des liquides est environ cinq fois supérieure à celle des casaques classiques, mais uniquement au niveau du plastron et des manches [203,204]. Cependant, cette réglementation a été publiée principalement pour protéger le patient d'une éventuelle contamination, en particulier microbiologique. Ainsi, si le fabricant revendique une protection chimique de l'équipe chirurgicale avec ce type de casaque, celle-ci ne sera plus considérée comme un dispositif médical mais comme un équipement de protection individuelle et devra être conforme à la directive liée à la protection en matière de contamination chimique [205].

Pour protéger la des opérateurs, il est nécessaire d'utiliser des cagoules car elles limitent les surfaces de la tête exposées aux médicaments cytotoxiques. Les équipes chirurgicales devraient bannir les calots car ils ne sont pas suffisamment enveloppants, ainsi que les charlottes, car la qualité de leur matériau non tissé est probablement insuffisante pour éviter le passage d'un médicament cytotoxique.

Masques

Après le passage transcutané, la deuxième porte d'entrée de contamination est la voie inhalée. Le port du masque limite considérablement le risque de contact oral avec des mains contaminées et une contamination semble très peu probable. Cet élément permet de se concentrer sur l'analyse d'une contamination par inhalation.

Deux grandes familles d'appareils de protection respiratoire, classiquement dénommés « masques », sont utilisés pour la protection des soignants : les appareils filtrants, qui épurent l'air ambiant à l'aide d'un ou plusieurs filtres et les appareils isolants, qui sont alimentés en air depuis une source non contaminée [182].

Dans les établissements de santé, les soignants utilisent uniquement les masques filtrants. Un appareil peut être filtrant vis-à-vis des poussières et/ou des aérosols et/ou des gaz et des vapeurs selon sa composition. Selon la finalité de son utilisation, il peut soit répondre aux normes du DM (protection du patient), soit aux normes des EPI (protection du soignant).

Le masque peut être considéré comme un dispositif médical s'il est utilisé dans un but de protection du patient [206]. Il porte ainsi la dénomination commune de « masque chirurgical » et est ainsi destiné à éviter la projection vers l'entourage des gouttelettes émises par celui qui porte le masque. Il protège également celui qui le porte contre les projections de gouttelettes émises par une personne en vis-à-vis. Selon la norme EN 14683, son efficacité est testée en exposant le matériau filtrant à un aérosol de *Staphylococcus aureus* de 3,0 µm de diamètre et à dénombrer le nombre de bactéries ayant franchi le filtre [207]. Il est ainsi défini des masques de type I, II ou IIR (tableau 8).

Concernant les masques de type EPI, il existe trois classes d'efficacité pour masques FFP (*filtering facepiece particles* = pièce faciale filtrante contre les particules) : 1, 2 ou 3. Les classes sont définies dans la norme NF EN 149 + A1 selon leurs performances de filtration vis-à-vis d'un aérosol de NaCl composé de particules dont le diamètre médian en masse est de 0,6 µm et vis-à-vis d'un aérosol d'huile de paraffine dont le diamètre médian de Stokes est de 0,4 µm dans des conditions d'essai normalisées [182,208].

Ainsi, plus le pourcentage d'aérosols arrêtés est important, plus le masque est protecteur et moins sa pénétration est difficile (pénétration du média filtrant + fuite au visage) (tableau 8).

Il est également possible d'utiliser pour certains gaz un masque spécifique, classiquement constitué de charbon actif qui piège les contaminants [182]. On distingue différents types de filtres anti-gaz selon la nature des gaz ou vapeurs desquels ils protègent. Les types de masques se déclinent selon deux critères : le type de gaz contre lequel il protège (A : gaz et vapeur organique dont le point d'ébullition est supérieur à 65°C, B : gaz et vapeurs inorganiques etc.) et la classe (1, 2 ou 3) qui dépend de leur capacité de piégeage [182]. Certains masques peuvent ainsi protéger contre plusieurs natures de gaz (exemple : masque ABEK). Ce masque anti-gaz peut également répondre aux critères FFP indiqués plus haut.

Tableau 8 : type de masques FFP et chirurgicaux en fonction du pourcentage d'aérosols arrêtés d'après les normes EN 14683 et NF EN 149 + A1 [207,208].

Type de masque FFP	Pourcentage d'aérosols arrêtés	Pourcentage de fuite vers l'intérieur Pénétration du media filtrant + fuite au visage
FFP1	⩾ 80 %	⩽ 22 %
FFP2	⩾ 94 %	⩽ 8 %
FFP3	⩾ 99 %	⩽ 2 %
Type de masque chirurgical	**Pourcentage de filtration bactérienne**	
Type I	> 95 %	
Type II	> 98 %	
Type IIR	> 98 % et résistant aux éclaboussures	

FFP = pièce faciale filtrante contre les particules

La protection respiratoire est indispensable lors de la réalisation des CHIP [209,9]. Or, seules deux des neuf études ont indiqué utiliser des masques FFP3, une autre, des masques FFP1 et une dernière un masque chirurgical. Concernant les masques de protection utilisés en France, sur plus de trente centres, 40 % des équipes utilisaient un masque FFP1, 40 % un masque FFP2 et seulement 20 % des masques FFP3 [187]. De plus, pour éliminer la contamination par les vapeurs qui ne peuvent pas être piégées par les masques chirurgicaux ou FFP, des cartouches de charbon sont nécessaires. Mais ce type de masque est une réelle contrainte pour l'ensemble de l'équipe chirurgicale et un équilibre doit être trouvé entre protection et confort du chirurgien (respiration, communication…) pour une pratique chirurgicale sûre.

6.3 Suivi médical des professionnels de santé

Selon l'article L4121-1 du code du travail, l'employeur est légalement responsable de la santé et la sécurité des salariés dans son entreprise [210]. « L'employeur prend les mesures nécessaires pour assurer la sécurité et protéger la santé physique et mentale des travailleurs. Ces mesures comprennent les actions de prévention des risques professionnels, les actions d'information et de formation et la mise en place d'une organisation et des moyens adaptés. L'employeur veille à l'adaptation de ces

mesures pour tenir compte du changement des circonstances et tendre à l'amélioration des situations existantes. ».

Compte tenu des preuves scientifiques démontrant un excès de cancers dans les populations exposées, l'analyse des risques des soignants exposés aux anticancéreux doit passer par un suivi médical strict [7,48,171]. Ce suivi est d'autant plus important qu'il est réglementairement imposé aux établissements de santé, notamment par le décret n°2003-1254 du 23 décembre 2003 [174]. Les règles générales de prévention du risque chimique ont en effet été revues en profondeur par ce décret, avec un renforcement significatif des mesures de prévention à mettre en œuvre pour les professionnels exposés à des agents chimiques dangereux, dont font partie les chimiothérapies. Ces prérogatives françaises sont confirmées au niveau européen, par des amendements récents à la directive sur les agents cancérogènes et mutagènes, incluant depuis 2019 les anticancéreux dans la liste des agents pour lesquels il est nécessaire de protéger les professionnels qui y sont exposés, à toutes les étapes de leur circuit [211].

Le décret du 23 décembre 2003 [174] prévoit ainsi des mesures de prévention du risque chimique, détaillées dans le Livre IV du code du travail "Prévention de certains risques d'exposition", articles R4411-1 à R4462-36 [212]. Lorsqu'un établissement expose ses salariés à des agents chimiques dangereux, il faut se baser sur une stratégie à trois axes :

- évaluation du risque chimique,
- mise en œuvre des mesures de prévention,
- élimination ou réduction du risque.

6.3.1 Evaluation du risque

Cette évaluation doit être réalisée dès lors qu'il y a utilisation d'agents chimiques de nature à affecter la santé et la sécurité des professionnels. Elle doit être renouvelée chaque fois qu'il y a des modifications importantes des conditions d'utilisation. L'évaluation doit inclure toutes les activités au sein de l'entreprise et prendre en compte :

- les **propriétés dangereuses** des agents chimiques,
- les informations relatives à la santé et à la sécurité communiquées par les **fiches de données de sécurité**,
- les informations fournies par les **partenaires de prévention**,

- la **nature**, le **degré**, et la **durée d'exposition**,
- les **conditions dans lesquelles sont utilisés les agents** chimiques, y compris le nombre et le volume de chacun d'entre eux,
- les **VLEP**,
- l'**effet des mesures de prévention** prises ou à prendre sur le risque chimique,
- les conclusions fournies par le **médecin du travail** concernant la surveillance de la santé et de la sécurité des professionnels,
- les **travaux conduits et les propositions** émises par les intervenants pluridisciplinaires en prévention des risques professionnels.

Les résultats de cette évaluation doivent être intégrés au document unique d'évaluation des risques, communiqués aux membres de la commission d'hygiène et sécurité de l'établissement et au médecin du travail. Dans le cadre précis de la CHIP, il convient donc en premier lieu de connaitre les risques liés aux chimiothérapies manipulées et présentés dans la section 3.5 de cette première partie de thèse. Les quantités de chimiothérapies, les durées et les conditions d'utilisation sont, quant à elles, bien cadrées dans le contexte des CHIP. Il est cependant important de connaitre la volumétrie de CHIP réalisée par l'établissement de santé. Concernant les VLEP, comme nous l'avons vu dans la section 1 de cette partie de thèse, elles ne sont pas définies pour les chimiothérapies et l'effet des mesures de prévention a été assez peu investigué dans le cadre des CHIP et mériterait en ce sens des travaux complémentaires.

6.3.2 Mise en œuvre des mesures de prévention

Les mesures de prévention doivent permettre de supprimer ou de réduire à une valeur « minimum » le risque chimique. Le décret du 23 décembre 2003 propose le plan d'action suivant :

- concevoir et organiser les **méthodes de travail adaptées**,
- prévoir un **matériel adéquat** pour les agents chimiques dangereux ainsi que des **procédures d'entretien régulières**,
- **réduire au minimum le nombre de personnes exposées**, ou susceptibles de l'être, en tenant compte des risques encourus par les professionnels isolés,
- concevoir des **méthodes de manutention, de stockage et de transport** des agents chimiques et de leurs déchets assurant la sécurité.

Concernant spécifiquement l'information et la formation, l'employeur et le service de santé au travail doit :

- communiquer des **informations périodiques** sur les agents chimiques dangereux (nom, risques pour la santé, VLEP),
- donner **accès aux fiches de données de sécurité**,
- dispenser une **formation et des informations sur les précautions** à prendre (mesures d'hygiène, utilisation des équipements de protection individuels),

Concernant l'entretien des équipements de protection collective et individuelle, l'établissement et le médecin du travail s'assurent de la vérification régulière et du maintien en parfait état de fonctionnement de ces équipements. Les résultats de ces vérifications sont portés sur un registre de sécurité.

Des mesures spécifiques sont également proposées concernant les règles d'hygiène, de dosage des agents chimiques, de signalement des locaux et de gestion des incidents et accidents liés à la manipulation de ces agents chimiques.

Hygiène

Il est nécessaire de prendre les mesures appropriées pour que les professionnels ne mangent pas et ne fument pas sur les zones où ils sont exposés à des agents chimiques, afin d'éviter une contamination par voie inhalée ou digestive [7]. De la même manière qu'une stratégie de communication et d'information a lieu pour rappeler les gestes à adopter pour les soignants lors des actes techniques (figure 2), il est primordial de rappeler à ces derniers les règles permettant d'éviter une contamination lors des temps de pause ou de restauration. Le contexte de réalisation des CHIP rend *de facto* facilement applicables ces règles, mais ne doit cependant pas faire oublier qu'en cas de décontamination partielle après la CHIP, le professionnel peut alors se contaminer dans les situations ici décrites.

Dosage des agents chimiques

Il est recommandé de procéder de façon régulière aux mesures de concentration des agents chimiques dans l'environnement et chez le professionnel. Tout dépassement des VLEP contraignantes doit donner lieu à un contrôle immédiat et si le dépassement est confirmé, à la mise en œuvre d'actions impliquant un retour à la normale. Tout dépassement des VLEP indicatives doit donner lieu à une nouvelle évaluation. Cette réglementation confirme la nécessité de réaliser des prélèvements biologiques réguliers chez les opérateurs réalisant des CHIP. Cependant, comme il n'est toujours pas défini de VLEP pour les chimiothérapies, il conviendra, pour la prise en compte de ces dosages, de respecter le principe d'ALARA, en tendant vers des concentrations les plus basses possibles.

Signalement des locaux

L'accès aux locaux où sont utilisés des agents chimiques dangereux doit être limité aux personnes dont la mission l'exige et faire l'objet d'une signalétique spécifique. Concernant le bloc opératoire, ces règles sont plus facilement applicables car celui-ci constitue une zone où les accès sont fortement limités. Néanmoins, au sein du bloc, de nombreux professionnels sont présents et doivent donc savoir dans quelles zones et à quel moment sont manipulées des chimiothérapies.

Gestion des incidents, accidents et urgences

Il est nécessaire de prévoir les cas d'urgence, d'incident, d'accident et d'organiser les procédures d'alerte, de sauvetage, d'intervention des premiers secours. Ces mesures et les règles d'évacuation du personnel sont définies préalablement par écrit. Dans le cadre de la manipulation des chimiothérapies, la prise en charge d'une exposition accidentelle d'un professionnel doit être procédurée et connue des soignants.

Le protocole doit *a minima* suivre ces quatre grandes étapes :

- retirer immédiatement et précautionneusement les gants ou la blouse contaminés et les éliminer dans un conteneur DASRIA,

- nettoyer immédiatement la peau exposée avec de l'eau et du savon, sans additif, sans colorants ni parfums pouvant interagir avec la chimiothérapie,

- Si la zone touchée est l'œil : rincer l'œil exposé à l'aide d'une fontaine oculaire ou avec de l'eau ou un collyre isotonique prévu à cet effet pendant au moins 15 minutes et en prenant soin de bien écarter les paupières pour un rinçage optimal,

- adresser ensuite le soignant vers le service de santé au travail et documenter l'exposition dans le dossier médical.

Il convient, pour toutes ces étapes, d'éviter l'effet « seconde victime » en s'assurant que les professionnels portant assistance à la victime respectent eux-mêmes les règles de protection adaptées.

Remise d'une notice à chaque professionnel

L'établissement et le service de santé au travail doit établir une notice pour chaque poste de travail exposant les professionnels à des agents chimiques dangereux. Cette notice informe sur les risques et rappelle les règles d'hygiène et les consignes d'utilisation des équipements de protection collective et/ou de protection individuelle. Elle doit être lisible et compréhensible par tous.

6.3.3 Elimination ou réduction du risque

Compte tenu de l'utilisation thérapeutique des anticancéreux, il apparaît hautement improbable de pouvoir éliminer le risque d'exposition en écartant de l'arsenal thérapeutique cette classe médicamenteuse d'intérêt majeur. Cependant, dans le cas où certains médicaments pourraient ne pas ou ne plus avoir d'intérêt clinique par rapport à des comparateurs démontrant un meilleur rapport bénéfices/risques, cette stratégie pourrait s'appliquer dans les établissements de santé. En projetant le système de santé dans quelques dizaines d'années, la place actuellement prise par les thérapies ciblées, l'immunothérapie et les médicaments de thérapie innovante pourrait modifier la place des chimiothérapies conventionnelles.

Dans le cas où l'élimination du risque n'est pas possible, l'établissement et le service de santé au travail doivent mettre en œuvre des mesures destinées à réduire le risque, selon les recommandations suivantes :

- en cherchant à **remplacer l'agent chimique** dangereux par un agent chimique moins dangereux,
- en concevant des **modes opératoires** qui libèrent le moins d'agents nocifs,

- en appliquant, à la source du risque, des mesures efficaces de **protection collective**,
- en mettant en œuvre, s'il n'y a pas d'autres solutions, des **protections individuelles adaptées**,
- en **contrôlant les équipements et matériels** régulièrement pour s'assurer de leur efficacité et réduire le risque.

Dans le cas présent de la CHIP, l'ensemble des chimiothérapies utilisables dans les protocoles présente des risques CMR similaires, et le switch d'un médicament d'une classe à une autre, pour une considération autre que clinique, semble d'intérêt limité. Malgré cela, comme nous l'avons vu dans les sections 6.2 et 6.3 de cette partie, le choix des équipements de protection est un élément de première importance.

De plus, pour les chimiothérapies, nous nous plaçons dans le cas où il est impossible d'éliminer ou de réduire suffisamment le risque d'exposition à un agent chimique dangereux. Ainsi, pour ces agents, l'établissement et le service de santé au travail doivent établir une liste des professionnels exposés, une fiche d'exposition, un examen médical préalable à l'exposition puis régulier, un dossier médical spécifique. Dans le cadre de la CHIP et contrairement aux utilisations des chimiothérapies dans les services de soins conventionnels, il est plus aisé pour le service de santé au travail de suivre les professionnels exposés : l'exposition a lieu dans une unique zone de soins, sur des périodes connues, programmées et anticipées et concerne des professionnels chez qui la rotation est moins fréquente que dans des services comme ceux d'hôpital de jour (HDJ) de cancérologie.

Liste des professionnels exposés

Cette liste doit être tenue à jour avec mention de la nature, de la durée et du degré d'exposition.

Fiche d'exposition et dossier médical spécifique

La fiche d'exposition est établie pour chaque professionnel et comprend :

- la **nature** du travail effectué,
- les **caractéristiques** des produits,
- les **périodes d'exposition**,
- les autres risques ou nuisances d'origine physique, chimique, ou biologique,

- les **dates et résultats des contrôles de l'exposition** habituelle au poste de travail ainsi que la durée et l'importance des expositions exceptionnelles.

Cette fiche est portée à la connaissance du professionnel qui peut la consulter.

Un dossier médical est tenu pour chaque salarié exposé aux agents chimiques dangereux avec :

- une copie de la fiche d'exposition,
- les examens médicaux suivis par le salarié.

Ce dossier est conservé pendant 50 ans après la fin de la période d'exposition et est tenu à disposition du salarié.

Examen médical préalable à l'exposition puis régulier

Le salarié exposé aux agents chimiques « dangereux » doit faire l'objet d'une visite médicale préalable attestant l'absence de contre-indication. Une surveillance médicale renforcée est ensuite mise en place périodiquement. Le suivi de l'exposition des professionnels de santé par une surveillance médicale systématique et régulièrement renouvelée est également recommandée de la même façon d'après les recommandations américaines du NIOSH [17].
La difficulté pour les médecins du travail est de posséder des techniques efficaces, sensibles et spécifiques de suivi des professionnels exposés. En effet, la surveillance médicale regroupe plusieurs aspects complémentaires mais avec lesquels il est très délicat d'identifier des signaux montrant une contamination des soignants :

- l'enquête médicale : elle ne permet d'identifier éventuellement que des signes généraux (asthénie, amaigrissement…) qui sont parfaitement aspécifiques, entraînant une difficulté d'établir des liens d'imputabilité et retardant la prise en charge d'une éventuelle pathologie induite par une exposition aux anticancéreux.

- l'examen clinique : les atteintes précancéreuses ne sont pas détectables à l'auscultation, alors qu'elles présentent l'intérêt de pouvoir dépister tôt la maladie. Les atteintes cancéreuses peuvent quant à elles être détectables *via* des masses palpables ou des adénopathies, mais seront ainsi bien souvent détectées à un stade avancé de la maladie. L'examen clinique ne pourra ainsi détecter que trop tardivement la

maladie, et ne constitue donc pas un moyen de prévention du risque de cancer chez le soignant exposé aux chimiothérapies.

- les examens biologiques : actuellement sont classiquement réalisées en route des analyses sanguines (numération formule sanguine), qui ne vont là encore pas être spécifiques d'une éventuelle contamination par les chimiothérapies [7]. En effet, comme les professionnels de santé sont généralement exposés à de nombreux médicaments cytotoxiques, aucun marqueur biologique ne convient à tous ces médicaments [47]. De plus, ces marqueurs pourraient être amenés à être détectés uniquement lorsque la pathologie aurait eu un impact biologique et serait donc ainsi à un stade déjà avancé.

De plus, concernant les examens biologiques, il faut différencier la surveillance de routine et la surveillance à l'état de recherche. En effet, une surveillance biologique peut également être réalisée par des méthodes indirectes telles que le test d'Ames, le test des aberrations chromosomiques, le test des échanges de chromatides sœurs ou le test des micronoyaux, mais ces méthodes sont limitées en termes de spécificité et de sensibilité [213–216].
De nombreuses équipes de recherche ont envisagé d'évaluer l'exposition des professionnels de santé par des méthodes directes pour détecter les traces d'antinéoplasiques ou de leurs métabolites dans des échantillons de sang ou d'urine [217]. Malgré la spécificité et la sensibilité de ces tests, ils ne peuvent pas détecter les effets d'expositions répétées à de faibles doses de plusieurs composés, sur une durée aussi longue que, notamment, celle d'une carrière professionnelle, ce qui serait le plus pertinent. À l'heure actuelle, la métabolomique, avec par exemple le suivi des biomarqueurs pour la détection précoce du cancer, semble constituer une approche innovante à étudier [218,219]. En outre, il manque de nombreuses données pour pouvoir affirmer ou infirmer avec certitude un risque pour le professionnel exposé : relation entre la dose d'exposition et la toxicité, difficulté d'évaluer et de différencier l'effet des faibles doses et des pics d'exposition, absence de dose seuil, sous-déclaration des maladies professionnelles, nombreux facteurs de risque confondants (tabac, pollution atmosphérique, alimentation…), traçabilité incomplète de l'exposition des professionnels et absence de suivi en dehors de leur activité professionnelle et après cessation de cette activité. Tous ces éléments justifient la nécessité de déterminer simultanément les traces des chimiothérapies manipulées et éventuellement retrouvées dans l'organisme des soignants.

Comme nous venons de le voir dans ce chapitre, même si la surveillance médicale des professionnels est réglementée dans la plupart des pays, et tout particulièrement en France, aucune des études issues de la revue de la littérature concernant les CHIP n'a indiqué si une surveillance médicale était effectuée.

Selon Ferron *et al.*, seul un tiers des équipes a indiqué la mise en œuvre de la biométrologie urinaire ou sanguine. Le service de santé au travail devrait pouvoir mener une surveillance de la santé des professionnels en évaluant au mieux le personnel exposé aux médicaments cytotoxiques et cela en utilisant des indicateurs biologiques d'exposition. Or, ceux-ci ne sont pas connus pour l'exposition aux chimiothérapies, et à l'heure actuelle, aucun cadre réglementaire ne définit précisément la méthode de suivi des soignants exposés, en raison du manque de données environnementales. Néanmoins, un examen médical devrait être recommandé pour un employé exposé aux chimiothérapies et *a minima* ceux présentant des symptômes aigus tels qu'une irritation de la peau, des voies respiratoires ou des yeux [17,169].
Compte tenu de ces éléments, il est difficile d'effectuer une évaluation de santé efficace avec des antécédents médicaux détaillés ou une surveillance biologique non spécifique. La mise en place d'un test spécifique de dépistage précoce d'un cancer ou de lésions précancéreuses devrait améliorer le suivi médical. Une surveillance biologique des expositions (SBE) peut également être réalisée par des méthodes indirectes qui présentent cependant des problèmes de spécificité, de sensibilité et d'interprétation [213].

En conclusion, il n'existe actuellement aucune technique de surveillance biologique ou d'évaluation de la santé suffisamment sensible ou spécifique pour prédire l'effet d'une exposition chronique à des ultra-traces à long terme. Ainsi, les risques liés à une exposition chronique ne sont pas analysés, mais semblent bien réels compte tenu de la fréquence élevée de manipulation des chimiothérapies au sein des blocs réalisant des CHIP. Le suivi des professionnels réalisant ces techniques ne semble pas spécifique par rapport à celui des autres professionnels de santé. Il pourrait ainsi sembler pertinent de doser périodiquement des échantillons biologiques de l'ensemble des personnels impliqués dans le processus de CHIP, afin de rechercher des traces de contamination de chimiothérapie.

6.4 Evaluation et gestion des risques

Aucune donnée disponible sur la gestion des risques spécifiques liés à la CHIP n'est retrouvée dans les publications analysées. Pourtant, des données dans ce domaine seraient intéressantes. En effet, la

gestion des risques doit reposer sur une approche multidisciplinaire comprenant le service qualité, le service de santé au travail et l'équipe chirurgicale, comme évoqué dans le chapitre précédent [209]. Des mesures proactives telles que la cartographie des risques et le suivi des rapports de non-conformités peuvent améliorer la sécurité des patients et des soignants [220–222]. Néanmoins, il a été démontré que de nombreux professionnels, malgré les procédures établies et adaptées, n'ont pas conscience des risques résultant de la manipulation de médicaments cytotoxiques, d'une utilisation d'équipements inadaptés et du non-respect des procédures [223].

Il est ainsi possible de réduire les risques en veillant à ce que tous les professionnels soient bien sensibilisés, formés, habilités et réhabilités à l'utilisation des chimiothérapies au bloc, avec une formation initiale et continue appropriée [222]. Ainsi, par exemple, aucun article ne traite de la mise en œuvre d'outils de simulation pouvant être utilisés pour sécuriser les procédures de CHIP, en tant qu'outils d'apprentissage ou de formation conçus pour identifier les erreurs, simuler des processus en situation normale ou d'urgence [224–226]. Comme cela a pu être identifié par certaines équipes, le manque de formation à la manipulation des chimiothérapies entraîne un risque de contamination des soignants, laissant supposer un respect seulement partiel des procédures de protection des professionnels [17,227,228].

Dans ce contexte d'évaluation et de gestion des risques liés à l'utilisation de chimiothérapies dans l'intégralité de leurs processus, le rôle du pharmacien hospitalier est de première importance, en association avec les services de santé au travail, les unités de soins et le bloc opératoire. En effet, le bon usage du médicament faisant partie intégrante des missions des pharmacies à usage intérieur (PUI) et des pharmaciens, ces derniers doivent se préoccuper de la sécurité des produits de santé vis-à-vis des patients, des usagers, mais aussi des soignants et de l'environnement [52,53]. De même, le responsable du système de management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse (RSMQ PECM) de l'établissement, qui peut d'ailleurs être pharmacien, doit être intégré aux travaux d'évaluation et de gestion des risques liés à l'utilisation de chimiothérapies. Ces protagonistes doivent ainsi contribuer activement aux aspects stratégiques et opérationnels liés à l'identification des risques *a priori*, que ce soit sous forme d'audits ou de cartographies, à l'analyse *a posteriori* d'évènements indésirables, mais également à la rédaction et à la validation du système documentaire ou encore aux modalités d'information et de formation.

7. Quels prélèvements et à quel moment ?

7.1 Prélèvements environnementaux

Des prélèvements environnementaux sont classiquement réalisés (surfaces et/ou air) pour surveiller les zones où sont utilisées les chimiothérapies et visent à rechercher des traces voire des ultra-traces d'anticancéreux et à identifier les zones les plus contaminées [19,78]. Ils présentent l'avantage d'être les seuls à se situer en amont de la contamination du soignant en évaluant le risque d'exposition de manière prospective, afin d'éviter l'exposition du personnel et la survenue d'évènements indésirables. Cette surveillance environnementale est également primordiale pour déterminer un niveau global d'exposition aux chimiothérapies dans l'environnement. En effet, ces données permettent d'envisager un lien entre l'exposition environnementale et une contamination systémique du soignant [229,230]. Ainsi, ces analyses peuvent conduire à des modifications de processus, tels que la mise en œuvre d'une décontamination chimique de certains matériaux, emballages ou surfaces contaminés, réduisant le risque de « manuporter » des traces de médicaments cytotoxiques [231].

Prélèvements de surface

Des échantillons de surfaces ont été collectés dans cinq études, en différents points de la salle d'opération (tableau 9). D'importantes contaminations de surface ont ainsi été rapportées dans les blocs pratiquant la CHIP à abdomen ouvert, pouvant aller jusqu'à 19000 ng/lingette sur les prélèvements de sol, là où se trouvait le chirurgien pendant l'opération [78]. Les tables, chaussures, couvre-chaussures et les gants étaient également fortement contaminés. En analysant des CHIP à abdomen fermé, des résultats similaires ont été obtenus, rapportant des concentrations de platine les plus élevées sur le réservoir du dispositif d'administration des chimiothérapies allant jusqu'à 2750 ng/lingette, mais un niveau plus faible sur le sol, au maximum de 6 ng/lingette [87]. Ces données pourraient confirmer une moindre contamination par déversement, éclaboussures ou aérosols avec cette technique. La contamination de la table d'opération, du dispositif d'administration ou encore du sol rappelle qu'elle persiste après la procédure et après la sortie du patient de la salle et doit être prise en compte pour les agents responsables de l'entretien des locaux et du matériel. Dans ces études, la contamination de l'intérieur des gants semble malgré tout possible, que la technique soit ouverte ou fermée, confirmant que l'immersion dans le bain de chimiothérapie n'est pas la seule cause de contamination : manipulation du dispositif d'administration, des tubulures, des drains, contact avec l'abdomen du patient…

Bien que la contamination de l'environnement ait été mise en évidence, elle ne préjuge pas du passage systématique dans l'organisme des professionnels exposés. L'évaluation de la contamination de l'environnement durant la CHIP n'a qu'un intérêt limité, car les EPI évitent normalement la contamination de la peau des professionnels. L'évaluation de la contamination de l'environnement doit être principalement effectuée après la CHIP, car la sortie du patient du bloc rend le risque de contamination, avéré ou non, totalement « invisible », et cela particulièrement pour le personnel assurant le nettoyage des locaux. De plus, la matrice servant à réaliser le prélèvement est importante (écouvillon, compresse, lingette) tout comme la nature des matériaux, qui influence la rétention des chimiothérapies au sein du dispositif [232].

Prélèvements d'air

Des échantillons d'air ont été recueillis dans six des neuf études (tableau 9). Ces prélèvements étaient à la fois réalisés en position statique sur des points de prélèvements dans la salle d'opération et sur les opérateurs. Les techniques d'échantillonnage rapportées sont très hétérogènes. Par exemple, les débits et les durées étaient très différents, ce qui entraîne par conséquent des volumes d'air analysés très hétérogènes, allant de 240 à 2700 litres. De plus, ces volumes ne sont pas toujours comparables au débit inspiratoire humain. Pour l'échantillonnage statique, la distance du champ est comprise entre 30 cm et quelques mètres. Les matrices sont des filtres en mélange d'esters de cellulose (MCE) ou en polytétrafluoréthylène (PTFE) ou en quartz, qui collectent uniquement les aérosols, ce qui peut masquer de manière significative une très faible contamination de l'air par des vapeurs et induire des faux négatifs. Une façon de contourner ce problème pourrait consister à analyser les cartouches de charbon actif, type ABEK, mais aucune étude ne les a examinées dans le contexte de la CHIP. En outre, il aurait été possible d'étudier la contamination par les vapeurs et les aérosols, à partir d'une distance d'exposition réelle et d'un débit inspiratoire humain.

Tableau 9 : échantillons environnementaux collectés, étapes pré-analytiques, analytiques et résultats.

Années	Prélèvement d'air	Prélèvement de surface Sur soignants Sur patients Environnement	Technique pré-analytique	Technique analytique	Résultats	Réf.
2002	5 cm au-dessus de la protection plastique péritonéale (n=5) 35 cm au-dessus de l'abdomen du patient (n=5) Dispositif d'évacuation des fumées (n=3)	Tests *in vitro* sur 3 types de gants latex (n=18)	Echantillonnage d'air dans un réservoir rempli avec 100 mL de méthanol évaporé (concentration : x20-25) Solution saline dans les gants puis analyse directe	HPLC-UV LOQ= 0,5 µg/L Pas de validation	Air à 5 et 35 cm : NQ Air du dispositif d'évacuation des fumées : [0,12 – 0,24 µg] Intérieur des gants : [0,02 – 0,28 µg]	[82]
2006	Position non rapportée (n=3)	Tests *in vitro* sur 2 types de gants latex (n=40)	NR	HPLC-UV LOQ = 1,3 ng/m^3 Pas de validation	Air : NQ Gants : NQ	[83]
2007	Récupéré dans un bain d'eau (n=27)	NA	NA	ICP-MS LOQ = 10 ng/L Pas de validation	Air : [0,10 – 1,16 µg/L]	[84]
2010	NA	NA	NA	NA	NA	[85]
2011	Sur la table de travail de l'IBODE (n=1) Poste de travail de l'IADE (n=1) À 5m du champ opératoire (n=1)	Gants/mains, chaussures (n=8) Peau du patient (n=2) Sol, table d'opération, poche de chimiothérapie, cadre (n=5)	4 extractions successives à l'HNO_3 puis dilution dans l'eau (filtres traités avec 1 mL d'HNO_3 à 80°C durant 48h)	ICP-MS LOD (filtres) = 3 pg/m^3 LOD (lingettes) = 3 pg Pas de validation	Air : [0 - 50 pg/m^3] Surface : [30 - 6500 ng] Face intérieure des gants et mains : [2,0 – 83,2 ng]	[86]
2012	NA	Gants et mains des chirurgiens et infirmier (n=45) Sol (n=23) et appareil de CHIP (n=109)	1 mL d'acide chlorhydrique à 0,1 % puis dégradation aux UV	ICP-MS LOD = 0,01 ng/échantillon Méthode validée	Surface : [0,07 - 110 pg/cm^2] Intérieur des gants : [0,01-15 ng/échantillon]	[87]
2014	Statique (n=2) Sur opérateur (n=10)	Mains (n=6) et intérieur des gants (n=12)	Filtres : NR Gants et lingettes incubés 24h avec du 2-propanol	ICP-MS LOD (filtres) = 0,01 µg/mm^3 LOD (lingettes) = 0,025 ng/cm^2 LOD (gants) = 1 µg/L Pas de validation	Air : ND Intérieur des gants : [20 - 40 ng/L] Peau : ND	[88]
2015	Au-dessus du champ opératoire (n=6) Proche de l'appareil de CHIP (n=6) Poste de travail de l'IADE (n=6)	Mains (n=21) Surfaces (table opératoire, poche de remplissage, chaussures, plusieurs zones dans la salle opératoire) (n=150)	4 extractions successives des lingettes/filtres à l'HNO_3 65 % à 80°C durant 48h Gants traités avec 140 mL de HNO_3 1M à 80°C durant 2h)	ICP-MS LOD (filtres) = 0,2 à 0,5 ng/m^3 LOD (lingettes) = 0,25 pg/lingette LOD (gants) = 0,7 ng/gant Pas de validation	Filtres : ND Lingettes : [0,25 - 1505 ng] Intérieur des gants : [0,7 - 500 ng]	[78]
2018	NA	Gants (n=1) Mains (n=6) Surfaces (table opératoire, sol, appareil de CHIP, chaussures (n=14)	Extraction des lingettes dans 20 mL de HNO_3 + ultrasons durant 30 min	ICP-MS LOD (lingette) = 100 pg/lingette Méthode validée	Mains : [0 – 2,6 ng] Gant : 2572 ng Lingettes : [0,5 - 176 ng]	[89]

HPLC-UV = chromatographie liquide haute performance - détection UV ; **IADE** = infirmier anesthésiste diplômé d'état ; **IBODE =** infirmier de bloc opératoire diplômé d'état ; **ICP-MS** = spectromètre de masse à plasma à couplage inductif ; **LOD =** limite de détection ; **LOQ** = limite de quantification ; **NA** = non applicable ; **ND** = non déterminé ; **NQ** = non quantifié ; **NR** = non retrouvé

7.2 Prélèvements biologiques

De nombreuses équipes évaluent aujourd'hui l'exposition des soignants par une méthode directe, visant à rechercher des traces d'anticancéreux ou de leurs métabolites dans des prélèvements sanguins ou urinaires (tableau 10). Au stade de la recherche, cette surveillance biologique peut être réalisée *via* l'urine, pour des raisons *a priori* de praticité et de simplicité, afin d'étudier directement les chimiothérapies comme des biomarqueurs d'exposition. Le cyclophosphamide, le métabolite principal du 5-FU (α-fluoro-β-alanine) et le méthotrexate ont fait l'objet de différentes études [229,233]. Cependant, l'analyse doit tenir compte des paramètres pharmacocinétiques des molécules, dans un contexte atypique d'une exposition par une voie d'entrée non étudiée, car les données actuelles sont celles d'exposition IV, à des doses thérapeutiques. De plus, elle doit tenir compte d'éventuelles interférences avec une contamination environnementale, comme par exemple pour le platine. En effet, l'exposition à la fumée de tabac, aux pots catalytiques des véhicules automobiles ou encore le port de certaines prothèses dentaires, peuvent entraîner une exposition humaine [234,235]. De plus, une bonne acceptabilité du soignant est nécessaire afin d'assurer un prélèvement, qu'il soit urinaire ou sanguin, et parfois répété dans le temps. Ces analyses doivent enfin tenir compte de nombreux déterminants : formation reçue, perception du risque lié aux chimiothérapies, équipements de protection utilisés ou encore nature des activités professionnelles [236].

Le sang semble malgré tout la meilleure matrice pour analyser une contamination, car c'est dans celui-ci que circule une majorité des principes actifs et métabolites ayant potentiellement contaminé l'individu. Le sang se situe plus en amont de l'exposition que les excrétas, les quantités sont *a priori* plus importantes et les concentrations plus élevées. Il faut cependant être vigilant concernant les médicaments avec des volumes de distribution importants, qui pourraient rendre plus difficilement détectables les chimiothérapies. De plus, le sang permet éventuellement d'envisager l'étude d'un effet réservoir. En effet, comme cela a pu être démontré *in vitro*, les érythrocytes semblent par exemple contenir jusqu'à trois fois plus d'irinotécan et de SN-38 que le plasma [153,237].

La principale limite de l'ensemble de ces analyses est l'absence de valeurs de référence pour le suivi de ces biomarqueurs d'exposition, alors que ces valeurs sont par exemple bien définies pour la radioprotection avec une de limite annuelle de 20 millisieverts à ne pas dépasser. Cela implique qu'une seule stratégie de réduction du risque vers la valeur la plus faible possible peut être mise en œuvre.

Les horaires et les types de prélèvements biologiques varient grandement aussi dans les études sur les CHIP, pouvant largement sous-estimer la contamination des soignants.

Prélèvements urinaires

Les échantillons d'urine ont été analysés dans cinq des neuf études issues de la revue de la littérature (tableau 10). Les médicaments les plus étudiés sont les complexes de platine, *via* une méthode de dosage du platine total dans quatre études et une étude a évalué la contamination par la mitomycine C. Pour ce dernier, un premier biais est dû au fait qu'environ 10 % d'une dose de mitomycine C est excrétée sous forme inchangée dans les urines. Dans cette étude, 90 % d'une contamination possible ne peut ainsi pas être identifiée. Concernant le platine et compte tenu de ses données pharmacocinétiques, il est nécessaire de prélever un échantillon d'urine de 24 heures pendant cinq jours consécutifs pour ne récupérer que 40 % de la dose absorbée [238]. En outre, les schémas d'échantillonnage ne sont pas nécessairement adaptés pour détecter des traces de contamination par le médicament, car les paramètres de cinétique d'absorption ne sont pas connus pour ces voies. Malgré les résultats intéressants fournis par ces données urinaires, aucune limite d'exposition type VLEP n'est admise pour ces médicaments, à la fois pour la surveillance des professionnels de la santé et du personnel travaillant dans les secteurs industriels utilisant le platine.

Prélèvements sanguins

Les échantillons de sang ont été analysés dans deux des neuf études [83,85] (tableau 10) . Ils ont évalué la présence de platine total dans une seule fraction du sang : le plasma. Cependant, la métabolisation rapide de l'oxaliplatine ou du cisplatine utilisé rend nécessaire le dosage de tous les complexes de platine formés *in vivo* [142,146]. De plus, nous devons aussi à la fois envisager l'analyse du platine libre et du platine lié. En effet, même si le platine lié aux protéines plasmatiques et aux érythrocytes est pharmacologiquement inactif, il doit néanmoins être considéré comme une part importante de la quantité totale absorbée après exposition [142,146].

En outre, ces analyses devraient prendre en compte la pharmacocinétique des médicaments antinéoplasiques et inclure ainsi les nombreux métabolites formés *in vivo* mais également des dérivés conjugués formés de manière irréversible (liés à la méthionine ou au glutathion par exemple) [238]. L'analyse du platine en tant qu'indicateur biologique d'exposition doit être utilisée pour déterminer les formes libres et liées dans le sang, mais également la quantité de platine qui se serait liée de manière covalente à l'ADN des leucocytes, en fonction de son mode d'action, ce qui n'est pas réalisé dans ces études [239,240]. Cette liaison covalente pourrait ainsi être le témoin d'un effet réservoir qui pourrait être intéressant à investiguer.

Tableau 10 : échantillons biologiques collectés chez les professionnels de santé du bloc, heure de prélèvement, données pré-analytiques, analytiques et résultats.

Année	Type d'échantillon biologique	Professionnel prélevé	Horaire de prélèvement	Technique pré-analytique	Technique analytique	Résultats	Réf.
2002	Urine (n=20)	- Chirurgien - IADE	Avant le début et à la fin de la CHIP	1mL dilué avec 0,5mL de tampon phosphate	HPLC-UV LOQ = 25 µg/L Pas de validation	NQ	[82]
2006	Plasma (n=5)	- Chirurgien	Avant le début et à la fin de la CHIP	NR	HPLC-UV LOQ = 1 µg/L Pas de validation	NQ	[83]
2007	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[84]
2010	Urine (n=36) Sang total (n=36)	- Chirurgien - IADE	Urine : juste avant, 2h et 12-15h après la CHIP Sang : 5min avant, 15min pendant et 45min après la CHIP	Urine: diluée dans du HNO_3 Sang : digestion 60min à 80°C dans du HNO_3 65 %	ICP-HRMS LOD (urine) = 2 ng/L LOD (sang) = 10 ng/L Pas de validation	Urine : ND Sang : ND	[85]
2011	Urine (n=11)	- Chirurgien - Interne de chirurgie - MAR - IBODE - IADE	Dans la matinée avant et après la CHIP	Dilution au 5ème avec 0,1mL HNO_3	ICP-MS LOD (urine) = 1,5ng/L Pas de validation	Urine : [1,5 - 5 ng/L] après la CHIP	[86]
2012	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[87]
2014	Urine (n=30)	- Chirurgien - MAR - IBODE	Avant et 24h après la CHIP	NR	ICP-MS LOD (urine) = 1 µg/L Pas de validation	ND	[88]
2015	Urine (n=42)	- Chirurgien - IBODE	Avant et 24h après la CHIP	Dilution au $5^{ème}$ avec 0,1mL HNO_3	ICP-MS LOD (urine) = 5 ng/L Pas de validation	ND	[78]
2018	Urine (n=5)	- Chirurgien - MAR - IBODE - IADE - ASH	Le matin avant la CHIP et durant les 24h suivantes	Dilution au $10^{ème}$ avec HNO_3 2%	ICP-MS LOD (urine) = 10 ng/L Méthode validée	Urine : [LOQ - 87 ng/L] après la CHIP	[89]

ASH = agent des services hospitaliers ; **HNO_3** = acide nitrique ; **HPLC-UV** = chromatographie liquide haute performance - détection UV ; **ICP-MS** = spectromètre de masse à plasma à couplage inductif ; **LOD** = limite de détection ; **LOQ** = limite de quantification ; **MAR =** médecin anesthésiste réanimateur ; **NA** = non applicable, **ND** ; non détecté, **NQ** = non quantifié ; **NR** = non retrouvé.

En ce qui concerne les horaires d'échantillonnage identifiés, ils ne sont pas toujours optimisés au regard de la pharmacocinétique des médicaments cytotoxiques. De plus, les données pharmacocinétiques sont inconnues pour ces voies cutanée et inhalée. Par conséquent, la priorité devrait être donnée à un échantillonnage ultérieur, par exemple plusieurs heures après la CHIP, afin que l'absorption potentielle soit complète, compte tenu des propriétés du médicament (tableau 5). A titre d'exemple, la demi-vie dans le sang des dérivés du platine permet de prélever un échantillon plusieurs heures après la CHIP [146]. L'horaire d'échantillonnage basé sur la pharmacocinétique doit cependant être pondéré par l'acceptabilité d'un prélèvement pour l'équipe chirurgicale : la CHIP étant une procédure souvent longue, délicate et éprouvante, il pourrait apparaître comme inopportun d'aller soumettre les opérateurs à différents prélèvements post-opératoires. De plus, en fin de CHIP, il pourrait être observé une déshydratation liée à l'effort opératoire, qui pourrait modifier les résultats et dont il faudrait tenir compte.

8. Considérations analytiques des données étudiées pour l'évaluation de la contamination

8.1 Conservation, rendements et validation des méthodes

Dans toutes ces études, les données sur les rendements de traitement pré-analytique et les périodes de conservation des échantillons avant analyse ne sont pas mentionnées, ce qui ne permet pas de comparer les études et de proposer une méthode de surveillance de la contamination fiable, reproductible et robuste. Par exemple, la désorption est effectuée dans de l'acide nitrique, ou du méthanol, ou de l'acide chlorhydrique, parfois chauffé, parfois à l'aide d'ultrasons, ou alors la technique n'est pas spécifiée. Les rendements d'extraction ne sont pas connus, ce qui peut diminuer la sensibilité des méthodes et minimiser l'exposition potentielle. Enfin, les résultats obtenus dans des conditions expérimentales semblent trop éloignés de la réalité pour conclure à la sécurité de ces techniques pour les professionnels de santé. De plus, aucune méthode utilisée dans ces études n'a été validée comme cela est habituellement recommandé pour s'assurer de leurs robustesse, fidélité et exactitude.

8.2 Limites de détection et de quantification

Les étapes analytiques sont particulièrement cruciales car les quantités potentiellement retrouvées sont infimes et risqueraient d'être en dessous des limites de détection, qui doivent donc être les plus basses

possibles. Il est également important d'examiner le bruit de fond pour un dosage d'ultra-traces. Les étapes de pré-concentration pourraient également contribuer à améliorer de manière significative la limite de détection (LOD) et la limite de quantification (LOQ) mais celles-ci ne semblent pas avoir été réalisées dans les études.

Une LOD/LOQ élevée pour la mitomycine C pourrait être optimisée puisque la sensibilité a été largement améliorée en 15 ans, passant ainsi d'une LOD urinaire de 25 ng/mL en 2002 dans l'étude sur la CHIP, à une LOD de 0,025 ng/mL dans une étude de 2020 pour la même matrice [82,241]. En outre, les étapes de pré-concentration pourraient également contribuer à abaisser la LOD/LOQ.

Pour les complexes du platine, les LOD et LOQ obtenues sont souvent très faibles, principalement grâce à une analyse en spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS) (tableaux 9 et 10). De plus, les techniques ont peu changé au cours des 15 dernières années et il est donc difficile d'améliorer la LOD/LOQ. Les niveaux actuellement atteints peuvent permettre d'observer les niveaux de concentration trouvés chez les personnes non exposées [234,242]. Ainsi, il est possible de différencier la contamination de base (principalement liée la pollution urbaine) et la contamination des complexes de platine utilisés en thérapeutique. Cependant, la préparation du sang nécessite une dilution importante conduisant à une limite de quantification inférieure à celle de l'urine ou des échantillons non biologiques, par exemple [85,184].

9. Nécessité de travaux complémentaires concernant le risque de contamination lors des CHIP

Alors que de nombreuses études ont pu montrer l'impact positif sur la morbidité et la mortalité de la CHIP, très peu d'études ont finalement été consacrées à la sécurité des professionnels de santé exerçant en salle d'opération réalisant des CHIP [119,127]. Seules 59 procédures de CHIP ont été évaluées au cours des 20 dernières années [24]. De plus, l'analyse faite dans la section 4.1 de cette partie montre que la majorité des médicaments cytotoxiques utilisés pour la CHIP possèdent les caractéristiques requises pour pénétrer dans l'organisme par voie cutanée ou par inhalation et sont reconnus comme dangereux pour la santé humaine. Enfin, il semble exister une grande hétérogénéité dans les équipements de protection utilisés, qu'ils soient individuels ou collectifs [187].

La contamination de l'environnement du bloc opératoire est objectivée et quantifiée dans le cas de réalisation de CHIP, et ceci pour bon nombre de surface et d'équipements de la salle opératoire. Cependant, la difficulté à obtenir des échantillons d'air ne doit pas minimiser les risques de

contamination par voie respiratoire, qu'il sera intéressant d'investiguer par des prélèvements d'air optimisés, permettant d'analyser à la fois la présence de chimiothérapie sous forme gazeuse et aérosolisée.

La priorité reste de prouver avec certitude la contamination ou la non contamination du soignant et donc de se concentrer sur les échantillons biologiques. Néanmoins, ces analyses ne sont que trop rarement réalisées ou, si elles le sont, les matrices, essentiellement urinaires, ne sont pas systématiquement adaptées. Les analyses de sang doivent être préférées et répétées, avant, pendant et après plusieurs CHIP, en utilisant un échantillonnage approprié, tenant compte des contraintes de l'activité opératoire et des soignants mais également une méthode analytique sensible et validée. Ces analyses de chimiothérapies constitueraient ainsi de bons indicateurs biologiques d'exposition, indispensables dans le cadre de la surveillance biologique de l'exposition des soignants.

Il apparaît donc primordial de conduire les investigations sur la contamination des soignants lors des CHIP en réalisant les prélèvements environnementaux mais surtout biologiques adaptés : chez le bon soignant, au bon moment, identifiant les bons indicateurs biologiques d'exposition et avec une méthode analytique adaptée et validée.

Deuxième partie

Evaluation du risque de contamination sanguine par l'irinotécan et ses principaux métabolites lors des CHIP au CLCC François Baclesse de Caen

1. Biométrologie des chimiothérapies

Comme nous l'avons vu dans la première partie de cette thèse, la biométrologie ou surveillance biologique des expositions (SBE) constitue un outil de prévention indispensable dans l'évaluation et la gestion du risque liés aux chimiothérapies [243]. La SBE repose sur le dosage des chimiothérapies dans une matrice biologique, sang ou urine majoritairement, et permet ainsi de prendre en compte toutes les voies de pénétration potentielles : cutanée, respiratoire ou orale. Elle permet ainsi d'avoir une vue globale de l'imprégnation des soignants, des variations de ces niveaux d'imprégnation, mais également de vérifier l'efficacité des mesures de prévention mises en œuvre [28,50]. En pratique courante, les médicaments les plus fréquemment recherchés sont les complexes de platine (oxaliplatine, cisplatine, carboplatine), le 5-FU, le cyclophosphamide et le méthotrexate, qui sont parmi les chimiothérapies les plus utilisées en pratique clinique, et donc les plus à risque d'exposition [135,137,151,229,244].

Compte tenu de l'absence de VLEP, l'exposition professionnelle aux chimiothérapies doit être maîtrisée et maintenue à un niveau le plus faible possible, dans toutes les zones de soins, incluant le bloc opératoire réalisant des CHIP. En effet, il ressort de notre analyse que les professionnels du bloc pourraient être exposés, malgré l'élaboration et le suivi de recommandations de bonnes pratiques de manipulation des médicaments cytotoxiques, car les données sur la contamination des soignants sont encore trop limitées [24].

De plus, il convient de rappeler que dans le cas de recherche d'ultra-traces d'anticancéreux, il est indispensable de disposer de méthodes d'analyse d'une très grande sensibilité pour détecter des niveaux de contamination très bas [22,51,245]. Il est également nécessaire que ces méthodes soient validées, selon les recommandations de l'agence européenne des médicaments (E*uropean Medicines Agency* - EMA) et de la *Food and Drug Administration* (FDA) des USA concernant les bioanalyses [246,247].

La mise en œuvre de méthodes de dosage de chimiothérapie sensibles et validées est d'autant plus importante que les chimiothérapies sont très largement utilisées en établissements de santé, bien au-delà de leur utilisation en CHIP [6,7]. En France, une vaste étude menée entre 2008 et 2012 par Ndaw *et al.* au sein de 12 établissements de santé, ayant des volumétries d'activité, des processus et des profils de soignants différents, a montré que 15 % des échantillons urinaires de soignants étaient contaminés par des chimiothérapies, représentant plus de 50 % des professionnels [137]. Dans cette étude, des prélèvements urinaires ont été réalisés en début et en fin de poste de travail, entre 2 et 5 jours consécutifs selon les cycles de travail, ce qui représentait entre 4 et 10 échantillons par soignant.

Au total 250 soignants directement ou indirectement impliqués dans le circuit des chimiothérapies en établissements de santé ont été intégrés à l'étude : pharmaciens, préparateurs en pharmacie, IDE, aides-soignants, agents des services hospitaliers (ASH), médecins, coursiers, magasiniers et esthéticiennes. Dans ces prélèvements urinaires, quatre chimiothérapies (ou le métabolite principal) ont été dosés : cyclophosphamide, ifosfamide, 5-FU et méthotrexate. De grandes disparités ont été constatées entre les centres, allant de l'absence de soignant contaminé à 80 % des soignants chez lesquels on retrouvait des traces de chimiothérapies. Au sein d'un même établissement, l'étendue des concentrations urinaires intra- ou interprofessionnelles des quatre chimiothérapies pouvaient aller jusqu'à un facteur 30. Cela confirme qu'un même professionnel peut être plus ou moins exposé en fonction de la période d'activité : il est ainsi nécessaire de s'intéresser aux facteurs pouvant majorer le risque de contamination : actes spécifiques, actions de sensibilisation et de formation insuffisante, équipements de protection ou facteurs organisationnels par exemple. Enfin, cette étude a également révélé que l'ensemble des acteurs impliqués dans la prise en charge des patients et manipulant des chimiothérapies et/ou des patients traités et/ou des excrétas et/ou des matériels contaminés étaient à risque de contamination, en particulier les IDE, les aides-soignants et les ASH. Cette dernière population semble intéressante à étudier car ils ne sont pas en contact direct avec les patients et les produits de santé, alors qu'il a été rapporté chez eux un niveau de contamination comparable aux IDE et aides-soignants, laissant penser que la contamination peut se faire par l'environnement, le matériel ou les excrétas des patients, donc en dehors de tout acte de soin direct. Cette étude multicentrique française va dans le sens d'autres études internationales, confirmant une exposition des soignants dans de nombreux secteurs d'activité [28,46,134,229]

Concernant les CHIP, comme nous l'avons vu dans la première partie de cette thèse, seules sept études ont analysé la contamination par des complexes de platine [78,84–89] et deux anciennes études se sont intéressées à la mitomycine C [82,83]. Parmi ces études ayant analysé les risques de contamination de l'environnement et des soignants par des chimiothérapies lors des CHIP, aucune ne s'est intéressée à l'irinotécan. L'analyse de cette molécule, ainsi que ses principaux métabolites formés *in vivo*, constitue donc une perspective intéressante afin de compléter les données obtenues avec d'autres chimiothérapies en CHIP.

L'irinotécan a néanmoins déjà été étudié dans le cadre d'une SBE, notamment par Izzo *et al.* [244]. L'utilisation d'une méthode de chromatographie en phase liquide ultra haute performance couplée à la spectrométrie de masse (UHPLC-MS/MS) validée pour l'analyse quantitative simultanée de huit médicaments anticancéreux largement utilisés, a ainsi pu être appliquée pour l'analyse d'échantillons d'urines et de sang de professionnels de santé exposés. Cette méthodologie a été appliquée au suivi

biologique de 15 professionnels de santé impliqués dans la préparation, la manipulation, le transport et la distribution d'anticancéreux. Le méthotrexate, le cyclophosphamide, l'ifosfamide, la bendamustine, la doxorubicine, la daunorubicine, et le paclitaxel n'ont pas été identifiés dans les prélèvements réalisés chez ces professionnels. *A contrario*, des traces d'irinotécan et de SN-38 ont été détectés chez deux soignants (un ASH et un préparateur en pharmacie) à de très faibles concentrations dans le plasma et l'urine, de l'ordre de 50 pg/mL. Dans cette étude, les autres métabolites de l'irinotécan et les érythrocytes n'ont pas été analysés. Il semble donc intéressant de s'intéresser à l'irinotécan chez les professionnels de santé, et d'élargir l'analyse de l'exposition et de la contamination à ses principaux métabolites et aux érythrocytes, compte tenu des données de pharmacocinétique discutées dans la section 4.1 de la première partie de thèse.
De nombreuses méthodes ont également été publiées afin de quantifier l'irinotécan et ses métabolites dans différentes matrices biologiques (plasma, érythrocyte, urine, bile) mais ces études ont été réalisées chez différentes espèces animales (souris, rat, mouton, porc) qui ne sont pas aisément extrapolables à l'humain [166,248–253]. De plus, elles ont principalement été mises au point pour détecter des concentrations d'anticancéreux à dose thérapeutique, de l'ordre d'une centaine de ng/mL en moyenne et ne peuvent donc bien souvent pas détecter des ultra-traces.

A notre connaissance, aucune étude ne s'est aujourd'hui intéressée à quantifier des ultra-traces d'irinotécan et de ses principaux métabolites à la fois dans le plasma et dans les érythrocytes. Une méthode validée pour ces analyses semble ainsi nécessaire pour poursuivre l'analyse de l'exposition des soignants lors des CHIP réalisées avec l'irinotécan.

2. La CHIP au CLCC François Baclesse de Caen

2.1 Fréquence et protocoles de CHIP au CLCC de Caen

Au sein du bloc opératoire du CLCC François Baclesse de Caen, la première CHIP a été réalisée en janvier 2007. Depuis cette date, plus de 110 protocoles de CHIP ont été réalisées, à une fréquence moyenne d'une à deux CHIP par mois selon les périodes. Jusqu'en 2018, les chimiothérapies utilisées étaient toutes basées sur le même protocole décrit ci-après [116].

Administration dans la cavité abdominale de deux chimiothérapies anticancéreuses :

- **Oxaliplatine** : 300 mg/m², préparé par l'UPAC du CLCC dans une poche souple de 500 mL de glucose 5%.

- **Irinotécan** : 200 mg/m² préparé par l'UPAC du CLCC dans une poche souple de 500 mL de glucose 5%.

Ces deux poches étaient administrées dans la cavité péritonéale *via* l'appareil SunCHIP (Gamida, Eaubonne, France) et complétées avec du glucose 5% pour avoir un volume final dans la cavité d'environ trois litres. Grâce au circulateur réchauffeur du SunCHIP, le volume total du bain de chimiothérapie était maintenu à 42 ± 1°C durant les 30 minutes de bain de chimiothérapies. Pendant cette période, le chirurgien ou l'aide opératoire a manipulé les viscères afin de permettre une répartition homogène des médicaments cytotoxiques dans la cavité abdominale et entre les organes. A la fin des 30 minutes, l'ensemble du bain de chimiothérapies était aspiré pour évacuation dans des bocaux à usage unique. Un rinçage de l'ensemble de la cavité abdominale au sérum physiologique stérile était ensuite réalisé puis éliminé selon la même technique d'aspiration. La suite de l'acte chirurgical consistait en la réalisation d'anastomoses éventuelles puis fermeture cutanée de l'abdomen du patient, de manière standard.

2.2 Etudes antérieures au CLCC de Caen

Au sein du bloc opératoire du CLCC François Baclesse, les premières analyses de contamination du personnel ont été réalisées en 2011, par un laboratoire de toxicologie (ToxiLabo, Nantes, France). Elles ont mis en évidence des concentrations urinaires de platine total allant de 12,9 à 19,4 ng/L, sur six prélèvements chez le chirurgien et l'interne de chirurgie (données non publiées) : avant la CHIP, immédiatement après la CHIP et à distance de quelques heures de la CHIP. Les prélèvements réalisés étaient tous supérieurs à la limite de détection (LOD) de 5 ng/L, avant ou après la CHIP. Les résultats positifs avant la CHIP pouvaient laisser supposer que la présence de platine dans les urines était due à une exposition récente lors d'une précédente CHIP. Aucun EPI spécifique à la prévention de la contamination chimique n'était alors utilisé, en particulier la casaque renforcée et imperméable, le masque autre que chirurgical, la protection des yeux et le triple gantage [7,9,23,130,131].

Suite à ces résultats, le port de masques FFP2 puis FFP3 avec cartouche ABEK, de sur-chaussures ou bottes selon l'opérateur, de casaques et de visières/lunettes a été préconisé, pour tout le personnel

présent dans le bloc, dès le début de la CHIP et jusqu'à la sortie de la salle d'opération. Il a également été défini que le chirurgien et l'aide opératoire portent un triple gantage (gant néoprène, sur gant en latex longue manchette, sur gant néoprène), une casaque renforcée et des bottes. Entre 2013 et 2015, une dizaine d'analyses urinaires ont été reconduites sur le chirurgien et deux IBODE, après mise en place de ces mesures correctives et ont montré une diminution de la contamination. Cependant, trois résultats de 5,3 à 7,9 ng/L d'urine (données non publiées) montraient que malgré ces EPI, une contamination du personnel soignant reste possible et que ces risques doivent donc être encore mieux maîtrisés.

De plus, comme nous l'avons indiqué précédemment, aucune donnée concernant la contamination par l'irinotécan lors des CHIP n'est retrouvée et plus globalement, peu de données sont disponibles sur les anticancéreux non dérivés du platine. Concernant les matrices utilisées, une seule étude s'est intéressée au sang, mais avec une méthode non validée, uniquement pour le plasma et pour les complexes de platine [85]. Les analyses retrouvées dans la littérature portant sur un nombre restreint de procédures de CHIP, de nouveaux travaux semblaient indispensables pour renforcer l'analyse des risques de contamination des soignants au bloc opératoire, afin de réduire à des niveaux toujours plus faibles les quantités d'anticancéreux retrouvés dans les analyses biométrologiques. Ces nouvelles études devraient intégrer l'ensemble des médicaments cytotoxiques utilisés, oxaliplatine et irinotécan, et préférer une analyse sanguine de ces médicaments et leurs principaux métabolites, afin d'éviter certaines limites induites par les analyses urinaires, en particulier la dilution des analytes et le fait que l'élimination de ces molécules n'est pas exclusivement urinaire.

2.3 Outils de protection pour les professionnels impliqués en CHIP au CLCC de Caen

Suite aux études réalisées entre 2011 et 2015, les mesures recommandées pour minimiser l'exposition et la contamination dans la salle d'opération [23,68,131,186] ont pu être mises en œuvre et respectées lors des CHIP au CLCC de Caen. Elles concernaient les EPC, EPI, et mesures organisationnelles liées à la CHIP.

2.3.1 Equipements de protection collective lors des CHIP

La salle d'opération était classée en ISO 7, équipée d'un flux non unidirectionnel, avec un taux de brassage d'air compris entre 20 et 25 vol/h. Les trois diffuseurs d'air de la salle étaient équipés d'un

filtre à haute efficacité pour les particules de l'air (*high efficiency particles air filter* ou HEPA) et alimentaient la salle en « tout air neuf ». La température de la salle était maintenue à 21°C (modifiable à ± 3°C par l'équipe chirurgicale) et l'hygrométrie maintenue entre 40 et 60% d'humidité relative. La salle était maintenue à une surpression de 25 Pa par rapport aux locaux adjacents.

Un évacuateur de fumée de type Evaculight (Daeshin, Séoul, Corée du Sud) a été utilisé pendant l'opération : il était mis en fonctionnement lorsque la chimiothérapie était introduite dans la cavité abdominale et arrêté lorsque celle-ci avait été retirée et rincée.

Des champs absorbants étaient utilisés afin de partir du champ opératoire et recouvrir toute la table d'opération, en allant jusqu'au sol.

2.4 Equipements de protection individuelle lors des CHIP au CLCC de Caen

Le chirurgien et l'aide opératoire portaient différents EPI lors de l'opération (tableau 11). Avant et après la CHIP, ils portaient des gants en néoprène et une blouse chirurgicale. Lors de la CHIP, ils portaient des EPI dédiés à la CHIP : des bottes imperméables en PVC/nitrile, une blouse chirurgicale avec renfort en tissu, un masque FFP3 et trois paires de gants : une paire de gants néoprène sur une paire de gants gynécologiques en latex, sur une paire de gants en néoprène. Les trois paires de gants étaient changées toutes les 15 minutes.

2.5 Organisations de travail lors des CHIP au CLCC de Caen

Après montage du cadre et de l'ensemble des tubulures et connectiques sur le dispositif d'administration des chimiothérapies et avant de déclamper la chimiothérapie pour son administration péritonéale, une limitation du nombre de professionnels a lieu. Elle permet de réduire ce nombre à l'effectif minimum : chirurgien, aide-opératoire, instrumentiste, IADE.

Dans une logique de diminution du risque d'exposition du personnel hors salle de CHIP aux chimiothérapies, une limitation des ouvertures/fermetures de porte est également appliquée.

Tableau 11 : équipements de protection individuelle utilisés par le chirurgien et l'aide opératoire.

Equipements	Nom du produit	Référence	Fabriquant
Avant et après la CHIP			
Gants néoprène	Gammex latex-free	340007060	Ansell, Richmond, Australia
Casaque chirurgicale	High Performance comfort single-use surgical gown	7693K	3M Maplewood, USA
Pendant la CHIP			
Bottes étanches en PVC et nitrile	AGRO 4000	02096	Sarraizienne, Celles sur Durolle, France
Gants "gynécologiques" non poudrés en latex, 500mm	Gants chirurgicaux à manchettes longues	114607P	Euromedis, Neuilly-sous Clermont, France
Gants néoprène	Protexis	2D73DP70	Cardinal Waukegan, USA
Blouse chirurgicale renforcée	Eclipse	9509CEA	Medline, Châteaubriant, France
Masque FFP3 avec cartouche à charbon	Gas/vapor and particulate respirator	4279	3M Maplewood, USA

FFP = pièce faciale filtrante contre les particules

3. Méthode de dosage de l'irinotécan et de ses métabolites

3.1 Matériels et méthodes

3.1.1 Produits chimiques et solvants

Des poudres commerciales d'irinotécan (CPT-11) et de SN-38 (7-éthyl-10-hydroxy-camptothécine) ont été obtenues chez Sigma-Aldrich (St Louis, MO, USA). L'APC (7-ethyl-10-[4-N-(5-aminopentanoic acid)-1-piperidino]-carbonyloxy-camptothécine) a été obtenue chez Santa Cruz Biotechnology (Dallas, TX, USA). L'étalon interne (EI) était du topotécan de qualité pharmaceutique à 1 mg/mL (Hospira, Lake Forest, IL, USA).

L'eau, le méthanol et l'acétonitrile (MeCN) étaient de qualité LC-MS et l'acide acétique (AA), l'acétate d'ammonium et l'ammoniaque étaient de qualité analytique (VWR Chemicals, Darmstadt, Allemagne).

3.1.2 Solutions mères et solutions de travail

Des solutions mères, préparées à partir de poudres commerciales dissoutes dans de l'eau, du méthanol ou du diméthylsulfoxyde (DMSO) pour l'irinotécan, le SN-38 et l'APC, pour atteindre une concentration de 1 g/L, ont été aliquotées et stockées à -20°C jusqu'à utilisation. Toutes les solutions de travail ont été préparées par dilution dans un mélange eau/MeCN/AA (49:49:2, v/v/v).

3.1.3 Courbes d'étalonnages et échantillons contrôle

Conformément aux recommandations de l'EMA et de la FDA concernant la validation des méthodes de bioanalyses, un EI a été utilisé pour préparer les gammes d'étalonnage, les contrôles qualité (*quality control* – QC) et les échantillons d'études de stabilité [246,247]. Le topotécan, ayant une structure et des caractéristiques physico-chimiques proches de l'irinotécan a été choisi comme EI. Ce dernier permet de compenser les variations d'analytes lors des différentes étapes successives en amont du passage en MS mais également de compenser l'instabilité du spray qui fait varier le taux d'ionisation des molécules d'intérêt au cours des analyses. Il s'agit d'un alcaloïde naturel pentacyclique à l'origine de la synthèse de l'irinotécan, possédant la même structure et une masse moléculaire du même ordre

de grandeur que nos trois molécules d'intérêt. Ces similitudes permettent des temps de rétention (t_r) proches et un taux d'ionisation similaire à ceux obtenus avec les composés à doser.

Les courbes d'étalonnage ont été préparées indépendamment dans des globules rouges, dans du plasma et dans un mélange eau/MeCN/AA (49 : 49 : 2, v/v/v).

Des points de gamme ont été préparés dans le mélange eau/MeCN/AA simultanément pour les trois analytes à 1, 2,5, 5, 10, 20, 50 et 100 ng/mL. Tous contenaient l'EI à 50 ng/mL. Ces points de gamme ont été directement injectés dans le système UHPLC-MS/MS.

Que ce soit pour les globules rouges ou le plasma, les points de gamme ont été préparés en ajoutant à un volume de 1,5 mL de matrice biologique de l'irinotécan, du SN-38 et de l'APC pour atteindre 0, 50, 66,5, 100, 200, 333,5, 500, 666,5 pg/mL en concentration finale. Des échantillons de contrôle qualité ont été préparés en triplicat dans des globules rouges ou du plasma à partir de nouvelles solutions mères à 66,5, 266, 533,5 pg/mL.

Ces points de gamme et échantillons de contrôle qualité ont été traités comme décrit dans la section 3.1.4.

3.1.4 Préparation du sang

Le sang total utilisé pour la mise au point de la méthode provenait de dons préparés par l'établissement français du sang (EFS Bois-Guillaume, Rouen, France).

Les échantillons de sang ont été centrifugés à +4°C pendant 20 minutes, à 3500 tours par minute (Centrifuge CR31, Thermo Electron, Villebon sur Yvette, France). Ensuite, le plasma et les globules rouges ont été séparément aliquotés dans des tubes contenant 1,5 mL et congelés à -20°C (figure 13).

Après décongélation des échantillons de plasma et de globules rouges à température ambiante, la première étape a consisté à ajouter l'EI à une concentration de 666,5 pg/mL et à incuber pendant 30 minutes à 37°C.

La deuxième étape a permis une précipitation des protéines avec 3 mL de MeCN froid contenant 0,1 % v/v d'AA pour le plasma et avec 0,5 mL d'eau et 4 mL de MeCN pour les globules rouges. Immédiatement après ajout de ces solutions, les tubes ont été vortexés pendant 30 secondes et

maintenus 15 minutes à -20°C deux fois avant d'être centrifugés à 5000 tours/minute à +4°C pendant 20 minutes.

Les surnageants ont été dilués dans l'eau jusqu'à un volume final de 27 mL pour le plasma et 36 mL pour les érythrocytes afin d'atteindre une concentration en MeCN de 10 % compatible avec l'extraction en phase solide (SPE).

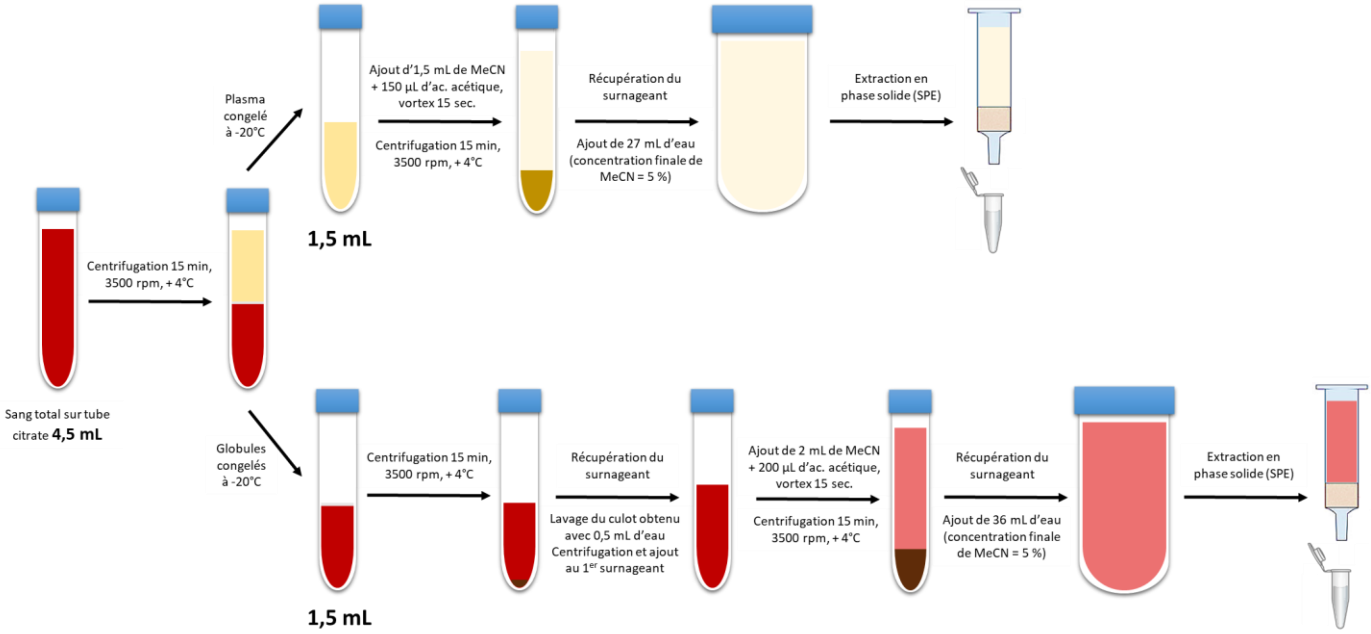

Figure 13 : précipitation des protéines du plasma et des globules rouges avant extraction sur phase solide (SPE).

L'irinotécan, ses métabolites et l'EI ont ensuite été extraits des échantillons par SPE sur cartouche Oasis HLB 60 mg (Waters, Millford, MA, USA).

La phase stationnaire a d'abord été conditionnée avec successivement 3 mL de MeOH, 3 mL d'eau et 3 mL d'eau contenant 5 % de MeCN et 0,1% v/v d'AA.

Ensuite, l'échantillon a été chargé sur la cartouche puis lavé avec 3 mL d'eau contenant 15 % de MeCN et 0,1% v/v d'AA. Finalement, les analytes ont été élués avec des mélanges eau/MeCN : deux fois avec 0,5 mL d'un mélange 1 : 1 (v/v) et ensuite 0,5 mL d'un mélange 1 : 3 (v/v).

Les éluats ont été combinés et évaporés jusqu'à siccité en utilisant un appareil SpeedVac Plus Savant SC 210A (Thermo Scientific). Le résidu sec a été dissous dans 20 µL d'un mélange eau/MeCN/AA (49 : 49 : 2, v/v/v). Enfin, les échantillons ont été vortexés, centrifugés (4 minutes à 20 000 tours/minute) avant injection du surnageant dans le système UHPLC-MS/MS.

3.1.5 Analyse UHPLC-MS/MS

Le spectromètre de masse utilisé était un électrospray triple quadripôle Nexera X2 UHPLC équipé d'un échantillonneur automatique thermostaté et d'un four à colonne (Shimadzu, Kyoto, Japon). La température de l'échantillonneur automatique a été maintenue à +4°C et celle du four à +60°C. Le volume d'injection a été réglé à 1 µL.

Le système UHPLC séparatif en amont de la MS a été optimisé. Différentes colonnes ont ainsi été testées, en optimisant à chaque fois les phases mobiles (eau, méthanol, MeCN +/- ajout d'acide) et différents cycles (isocratique ou gradient) afin d'assurer des conditions favorables à l'ionisation des molécules d'intérêt, une bonne séparation des composés, et des temps d'analyse les plus courts possibles. La phase mobile choisie était composée d'eau (solvant A) et de MeCN (solvant B), tous les deux contenant 0,1 % (v/v) d'AA. Les conditions de gradient suivantes ont été utilisées à un débit de 0,4 mL/min : 5 % de B entre 0 et 0,6 min, passage de 5 à 90 % de B entre 0,6 et 1,5 min, puis un palier à 100 % de B maintenu pendant 1 min. La colonne a ensuite été équilibrée dans les conditions initiales pendant 1,5 min. Le temps total entre deux analyses était donc de 4 min.

Une attention particulière a été portée à la méthode afin d'éviter les effets mémoire entre les échantillons. Pour cela, la procédure de lavage de l'aiguille a été soigneusement optimisée. La surface interne de l'aiguille a été lavée par 300 µL d'un mélange eau/MeCN (50:50, v/v) suivi par 300 µL de MeCN pur. L'extérieur de l'aiguille a été plongée dans du MeCN pur pendant 10 secondes, puis rincé activement avec 1 mL de MeCN. Enfin, un espace d'air de 0,1 µL a été ajouté avant et après le chargement de l'échantillon dans la boucle d'injection.

Le système UHPLC a été interfacé à un spectromètre de masse de type triple quadripôle utilisant une source d'ionisation ESI (*electrospray ionization*) (LCMS-8030Plus, Shimadzu). Ce spectromètre a été utilisé dans le mode d'acquisition *multiple ion monitoring* (MRM) après ionisation positive. Le mode MRM permet d'étudier l'ion parent, qui est sélectionné dans le premier quadripôle, puis fragmenté dans la cellule de collision. Le second quadripôle est alors focalisé sur le ou les ions produits. Ce fonctionnement permet une double sélectivité, à la fois au niveau de la sélection de l'ion parent et de l'ion produit, faisant de la MRM un mode adapté à la quantification.

Les températures de la ligne de désolvatation et de la source ont été respectivement réglées à 260°C et 450°C. Les débits d'azote étaient respectivement de 2,0 L/min et 12 L/min pour le cône et le gaz de désolvatation. La tension capillaire était de +4,5 kV. Deux transitions MRM de la fragmentation de l'ion $[M+H]^+$ ont été enregistrées pour chaque composé. La plus intense des transitions MRM a été

prise en compte pour la quantification et la seconde pour la confirmation du composé conformément à la décision 2002/657/CE de la commission européenne [254]. Les transitions utilisées pour chaque composé sont répertoriées dans le tableau 12.

Le logiciel LabSolutions 5.86 SP1 a été utilisé pour traiter les données.

Tableau 12 : transitions MRM utilisées dans la méthode de détection MS/MS. Les ions de produit MRM entre parenthèses sont des utilisations comme transitions de confirmation.

Molécule	Temps de rétention (min)	Ion précurseur MRM (m/z)	Ion produit MRM (m/z)	Energie de collision (V)
Irinotécan	1,46	587,1	167,2 (124,2)	-44 (-38)
APC	1,45	619,1	393,2 (227,3)	-31 (-22)
SN-38	1,58	392,9	349,3 (293,3)	-24 (-33)
Topotécan (EI)	1,34	422,0	377,2 (348,1)	-21 (-31)

EI = étalon interne ; **MRM =** *multiple ion monitoring*

3.1.6 Validation de la méthode

La validation des bioanalyses a été réalisée suivant les recommandations européennes et américaines pour garantir l'acceptabilité des performances et la fiabilité des résultats analytiques [246,247]. Ont ainsi été étudiés la spécificité, la limite inférieure de quantification, la fonction de réponse et la courbe d'étalonnage, l'exactitude, la fidélité, les effets de matrice, la stabilité du ou des analytes dans la matrice biologique et la stabilité du ou des analytes et de l'EI dans les différentes solutions de travail utilisées, et cela pendant toute la période de stockage et de traitement.

Sélectivité/spécificité

Concernant la sélectivité/spécificité de la méthode, celle-ci devait être en mesure de distinguer les analytes et l'EI des composants endogènes. Comme recommandé par l'EMA à propos de la validation des méthodes de bioanalyses et par la FDA à propos de la validation des méthodes de bioanalyses LC/MS, la sélectivité a été évaluée en préparant des gammes de 6 concentrations, d'un blanc, et d'un double blanc selon la procédure décrite dans la section 3.1.4 [246,247]. Le signal des transitions MRM aux temps de rétention de chaque analyte devait être inférieur à 20 % de la limite inférieure de quantification (LLOQ) et ce critère a été réduit à 5 % pour l'EI. En tenant compte du fait que l'irinotécan, le SN-38 et l'APC possèdent tous un cycle lactone potentiellement instable dans leurs structures, l'absence d'ouverture de cycle a également été vérifiée en enregistrant simultanément les ions $[M+H]^+$ et $[M+18+H]^+$ en mode *single ion monitoring* (SIM) à une concentration de 100 ng/mL.

Bien que possible car les métabolites sont connus, la possibilité de « *back conversion* » n'a pas été analysée car nous cherchions à analyser le PA et ses principaux métabolites. Ainsi, l'ensemble des formes du médicament nous intéressaient.

Effet mémoire

L'effet mémoire, ou *carry-over* a été pris en compte durant le développement de la méthode. Il a été testé en injectant du MeCN non dilué et un échantillon blanc après passage du point de gamme définissant la limite supérieure de quantification (ULOQ).

Courbe d'étalonnage et limite inférieure de quantification (LLOQ)

L'objectif de cette méthode étant de quantifier des contaminants à l'état d'ultra-traces, sans concentration seuil, la plage de quantification de la méthode analytique a été choisie entre :

- la concentration la plus basse quantifiable avec une précision acceptable, la LLOQ, obtenue lors du développement de la méthode,

- une concentration plus élevée que celle attendue à quantifier dans les échantillons biologiques de patients recevant ces médicaments à visée thérapeutique. Ces concentrations sanguines ont été extrapolées à partir de la quantification dans le sang de patients anonymes traités par l'irinotécan pendant le développement de la méthode.

La courbe d'étalonnage a été réalisée dans la même matrice que les échantillons biologiques, avec six points de gamme, un zéro et un témoin négatif. Conformément aux recommandations, ces gammes ont été réalisées *via* des solutions préparées à l'avance, et dont la stabilité au congélateur a été étudiée. Ainsi, les points de gamme ont été préparés en utilisant 1,5 mL de plasma ou de globules rouges enrichis pour donner 50, 100, 150, 300, 500, 750 et 1000 pg/mL et traités comme décrit dans la section 3.1.4 de cette deuxième partie de thèse.

La meilleure fonction de réponse de la courbe d'étalonnage a été définie grâce au logiciel LabSolutions. Le modèle le plus simple décrivant de manière adéquate la réponse du signal par rapport au rapport de la surface de pic de l'irinotécan, du SN-38 ou de l'ACP à celle de l'EI était une régression quadratique avec un facteur de pondération de $1/x^2$. Pour considérer comme acceptable la courbe d'étalonnage pour chaque analyte, les concentrations « calculées » des points d'étalonnage devaient être à ± 15 % de la valeur « théorique » attendue, sauf pour la LLOQ, pour laquelle ± 20 % pouvait être tolérés. Pour valider la méthode, il a fallu qu'au moins 75 % des points de gamme, avec un minimum de 6 points de gamme non nuls, remplissent ce critère [246,247]. La directive de l'EMA sur la validation des méthodes bioanalytiques fournit également des recommandations sur les réplicats. Dans ce cas, les critères (± 15 % ou ± 20 % pour LLOQ) doivent également être remplis pour au moins 50 % des points de gamme testés par niveau de concentration (c'est-à-dire deux points de gamme par triplicat) [247].

Valeur critique et valeur minimale détectable

Les valeurs critiques et minimales détectables sont définies par l'*International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)* [255]. Elles ont été évaluées avec les mêmes 11 échantillons préparés selon la procédure décrite dans la section 3.1.4 et utilisés pour les tests de sélectivité. La valeur critique est définie comme le signal au-dessus duquel le risque de détecter un pic alors qu'aucun analyte n'est présent est inférieur à 5 %. La valeur minimale détectable est le signal sous lequel il y a plus de 5% de risque de conclure que l'analyte n'est pas détecté alors qu'il est au-dessus de la valeur critique.

Fidélité et exactitude

L'exactitude a été étudiée *via* des QC de concentration connues, indépendants des échantillons de la gamme étalon.

Pour la détermination de la justesse et de la fidélité intra-série (intra-journalière) et inter-séries (inter-journalière), des échantillons de QC ont été analysés à des concentrations de 50, 66,5, 266 et 533,5 pg/mL, correspondant respectivement au QC « LLOQ », au QC « bas », au QC « intermédiaire » et au QC « haut ». Un minimum de 5 échantillons par QC a été analysé en une seule fois et les concentrations obtenues ont été comparées à la valeur « théorique » *via* le coefficient de variation (CV) pour déterminer la précision intra-série. La fidélité intra-série était exprimée par le CV entre les mesures individuelles répétées de l'analyte. Les QC injectés en 3 cycles sur 2 ou 3 jours différents ont été analysés et des calculs similaires à ceux de l'évaluation intra-série ont été utilisés pour la justesse et la fidélité entre les séries. Les critères d'acceptation pour les analyses intra et inter-séries étaient de ± 20 % pour le QC « LLOQ » et de ± 15 % pour les autres QC [246,247].

Effet de suppression d'ion et coefficient d'extraction

Comme recommandé par la FDA aux Etat-Unis, l'effet de suppression d'ion et le coefficient d'extraction ont été analysés [246]. Les effets de la matrice sur la suppression des ions en LC-MS/MS ont été évalués en ajoutant de l'irinotécan, du SN-38 et de l'APC dans le solvant de reconstitution de la procédure décrite en 3.1.4 à une concentration de 20 ng/mL pour les trois composés. Le coefficient d'extraction a été calculé par le rapport des concentrations des échantillons extraits sur les extraits de blancs enrichis avec l'analyte après l'extraction. L'effet de suppression d'ion a été calculé à une concentration donnée par le rapport entre le signal de l'analyte dans le solvant de reconstitution de la procédure décrite en 3.1.4 et le signal des blancs dopés avec l'analyte après extraction à la même concentration.

Stabilité

La stabilité des solutions de travail et solutions mères des analytes et de l'EI a été étudiée sur une semaine et un an, respectivement. Une courbe d'étalonnage a été réalisée avec des solutions à une semaine ou un an par rapport aux solutions fraîchement préparées pour les solutions de travail et les solutions mères. La stabilité à la congélation et à la décongélation a également été étudiée en analysant des échantillons de sang frais enrichis d'analytes et des échantillons de sang congelés pendant une semaine et décongelés. Cette stabilité à la congélation et à la décongélation a été réalisée à 66,5, 266, 533,5 pg/mL en tripliquat. La stabilité de l'échantillonneur automatique a également été évaluée en

réinjectant des QC aux concentrations de 50, 333,5 et 666,5 pg/mL après deux jours. Toutes les concentrations devaient être à ± 15 % (ou ± 20 % pour LLOQ) de la valeur nominale.

3.2 Résultats et discussion

3.2.1 Optimisation des paramètres LC-MS/MS

Dans le cadre de la quantification d'ultra-traces, les conditions chromatographiques doivent être optimisées afin d'obtenir la LOQ la plus basse possible. Deux paramètres ont été évalués pour cette optimisation : le premier était la capacité de la méthode à séparer les analytes du pic de la matrice pour éviter l'effet de suppression d'ion et le second était d'avoir une efficacité élevée pour obtenir le meilleur rapport signal/bruit (S/B).

Dans une grande majorité d'analyse d'irinotécan ou SN-38, des colonnes C18 ont été utilisées [232,250–252]. Tout d'abord, une colonne Kinetex XB-C18 UHPLC a été testée dans des dimensions de 100 x 2,1 mm avec des particules de 1,7 µm de diamètre. Cette colonne est une colonne classique C18 à laquelle ont été ajoutées des chaînes latérales butyle, permettant, selon le fabricant, une meilleure séparation des composés acides. Plusieurs phases mobiles ont été testées en utilisant de l'acide formique ou acétique à des concentrations en volume de 0,25 %, 0,1 % ou 0,05 % et des solutions aqueuses d'acétate d'ammonium 10 mM en association avec du méthanol ou du MeCN. Pour chaque composition de phase mobile, les températures de source et les débits de gaz ont été optimisés.

Une meilleure forme et efficacité des pics ont été obtenues avec du MeCN. Pour une phase mobile donnée, le S/B était cinq fois plus élevé avec une phase mobile contenant du MeCN par rapport au méthanol. Cette observation était conforme à la plupart des études précédentes [232,251,256]. La composition en acide organique a une grande influence à la fois sur la séparation chromatographique et l'ionisation par électrospray. Certains auteurs ont montré de meilleurs résultats avec l'acétate d'ammonium [250,256], nos résultats sont cependant en accord avec ceux de Nussbaumer *et al.* et Basu *et al.*, avec de meilleurs résultats obtenus avec 0,1 % (v/v) d'acide formique [232,251]. Une LLOQ de 2,5 ng/mL a été estimée par l'injection de 5 µL de différentes solutions d'irinotécan.

Afin d'améliorer ce résultat, les mêmes dosages ont été réalisés dans des conditions miniaturisées avec une colonne Acquity HSS T3 UPLC de 1 mm de diamètre interne (100 mm de longueur) et 1,8 µm de diamètre de particule. En effet, la miniaturisation permet de réduire la dilution de l'analyte dans le système LC conduisant à une amélioration de la sensibilité. La phase stationnaire HSS T3 est une

phase liée à base de silice greffée de groupements C18 qui retient spécifiquement les composés polaires. Objectivée par le test des caroténoïdes, cette phase est similaire à la phase précédente XB-C18 Kinetex. Le volume d'injection a été optimisé en termes de rapport S/B et une injection de 0,4 µL a permis une LLOQ estimée 2,5 fois plus faible, soit environ 1 ng/mL.

Deux transitions MS/MS ont été choisies, par fragmentation de l'ion $[M+H]^+$ pour l'irinotécan, SN-38 et APC sur la base du rapport S/B (tableau 12). Le premier a été utilisé pour la quantification de l'analyte et le second a été utilisé pour la confirmation des analytes. L'optimisation des paramètres MRM a ensuite été réalisée pour chaque composé à l'aide de la procédure d'optimisation automatique fournie par le logiciel LabSolutions (version 5.86 SP1).

Les bons résultats obtenus avec le topotécan nous ont confirmé le choix d'un EI adapté, également utilisé par Bansal *et al.* dans le cadre du dosage d'irinotécan et de SN-38 dans le plasma [257].

3.2.2 Prétraitement des échantillons

Extraction sur phase solide

Une deuxième méthode de séparation des mélanges par transfert de phase a été réalisée en amont de la méthode UHPLC, par une extraction sur phase solide (SPE). Le processus chromatographique se déroule en deux étapes : rétention des analytes sur la phase stationnaire puis élution à l'aide d'une phase mobile adaptée, permettant la récupération des composés d'intérêt.

La phase stationnaire a été choisie en fonction de la nature aqueuse des échantillons biologiques et des propriétés physiques et chimiques des composés à extraire et des impuretés à éliminer. La nature du groupement fonctionnel, acide ou basique, et la gamme de pKa (3,80 à 10,58) de nos trois composés et EI (tableau 13) nous ont conduit à utiliser une colonne HLB Oasis à phase stationnaire SPE non sélective, composée de résines à base de copolymères hydrophiles et lipophiles.

Selon le protocole recommandé par le fabricant, les cartouches Oasis HLB 60 mg ont été conditionnées avec 3 mL de méthanol, puis équilibrées avec 3 mL d'eau puis 3 mL de la phase mobile eau-MeCN-AA (95-5-0,5 % v/v). Les matrices d'eau, de plasma et de globules rouges ont été chargées d'analytes et déprotéinisées. Ensuite, les cartouches ont été chargées et nettoyées avec 3 mL de mélange eau-MeCN (95-5 % v/v).

Tableau 13 : pKa, caractère acide/basique et zone de pH isoélectrique selon les molécules analysées.

Molécule	Acide ou basique	pKa	zone de pH isoélectrique
irinotécan	B	3,80	pHiso > 9,7
	B	9,47	
SN-38	B	3,92	3 < pHiso < 9,7
	A	9,66	
APC	A	4,66	4,66 < pHiso < 10,58
	B	3,8	
	B	10,58	
topotécan	B	3,07	pHiso > 3,1

L'élution de l'irinotécan, du SN-38 et de l'APC à haute concentration (30 ng/mL) dans les trois matrices a été testée avec 0,5 mL de concentrations croissantes de MeCN (5, 15, 30, 60, 75 %). Les fractions ont été évaporées à 37°C sous vide et les résidus ont été dissous dans 10 µl de mélange eau-MeCN (50-50 % v/v) avant injection dans un système chromatographique.

L'irinotécan a d'abord été élué à 80 % avec 30 % de MeCN. Pour le SN-38, les conditions de son élution maximale (80 %) variaient de 60 % de MECN pour le plasma à 75 % de MECN pour les globules rouges. L'APC a été élué avec un rendement de 30 % avec un mélange à 30 % de MeCN pour le plasma et de 60 % pour les globules rouges.

A partir de ces résultats, le processus de lavage des cartouches a été fixé à 15 % v/v de MeCN pour éliminer le maximum d'impuretés des matrices. L'élution des analytes a été optimisée avec un protocole répété : deux fois avec 0,5 mL de 50 % MeCN et deux fois avec 75 % MeCN v/v. Les fractions ont été combinées et évaporées.

Par la suite, les conditions d'élution ont été contrôlées à très faibles concentrations : 33,3 à 66,6 pg/mL dans les globules rouges et le plasma. Les résultats des trois analytes et de l'EI étaient similaires aux rendements précédents. De plus, un contrôle a été réalisé à l'aide de matrices congelées sans variation notable du rendement d'extraction.

Ensuite, les tests d'élution ont été réalisés à de très faibles concentrations, de 33,3 à 66,6 pg/mL dans les globules rouges et le plasma. Pour 50 ou 100 pg, entre 50 et 95 % de la dose d'irinotécan ont été récupérés. Le rendement était meilleur dans le plasma que dans les érythrocytes et ne semblait pas affecté par la congélation des échantillons. Pour le SN-38, entre 20 et 40 % de la dose initiale ont été récupérés dans les érythrocytes tandis que 50 à 80 % de la dose ont été récupérés dans les échantillons de plasma. Quant à l'APC, de 20 à 45 % de la dose ont été retrouvés dans les érythrocytes et entre 20 et 50 % dans le plasma. L'impact de la congélation a également été étudié, en travaillant sur du sang frais et du sang congelé.

Pour obtenir un rendement d'extraction plus élevé pour les métabolites, les mêmes extractions que précédemment ont été réalisées au pH alcalin de 10,5. La dilution après la précipitation des protéines a été effectuée avec une solution d'ammoniaque de pH = 10,5. Le pH a été ajusté avec de l'ammoniaque concentré, si nécessaire. De plus, cette solution d'ammoniaque a été utilisée dans les différentes étapes de lavage des colonnes SPE. Le rendement d'extraction de l'irinotécan est passé de 70 % avec un pH acide à 20 % avec un pH alcalin. Pour le SN-38, le rendement est passé de 40 % à 60 % tandis que le rendement de l'APC est passé de 30 % à 70 %. Considérant l'irinotécan comme notre principal analyte, les conditions acides ont été retenues pour le protocole final.

Pour vérifier l'absence de saturation de la phase stationnaire, les tests d'extraction aux deux pH ont été réalisés en utilisant 500 µL de matrices biologiques au lieu des 1,5 mL utilisés auparavant. Les résultats étaient similaires à ceux obtenus avec 1,5 mL. De plus, des colonnes SPE avec une importante phase stationnaire similaire (colonne Strata-X, Phenomenex) ont été testées à 100 et 200 mg sans amélioration du rendement de récupération des analytes.

Compte tenu de la faible répétabilité du signal lors de la détection par spectrométrie de masse, la propreté des échantillons a été discutée. Pour tester cette hypothèse, une étape de nettoyage a été ajoutée au protocole final avec un SPE permettant de retirer les phospholipides (Phree Phospholipid Removal, Phenomenex) mais aucune amélioration n'a été apportée par l'ajout de cette cartouche. Pour avoir une action similaire à cette colonne, une solution pourrait être d'utiliser une colonne d'exclusion stérique.

Dans la littérature, les méthodes analytiques pour la quantification de l'irinotécan et du SN-38 sont généralement appliquées à des études de pharmacocinétique [258] ou de suivi thérapeutique médicamenteux [256]. Par conséquent, des niveaux de sensibilité plus faibles sont nécessaires pour ces études*, a contrario* des études cherchant à retrouver des ultra-traces de chimiothérapies. En règle générale, la précipitation des protéines à l'aide de MeCN est effectuée, suivie d'une élimination des phospholipides par des cartouches d'extraction en phase solide (SPE) [251,256].

Le but de la méthode décrite ici est de quantifier la plus faible concentration possible d'irinotécan, de SN-38 et d'APC pour doser des ultra-traces. Ainsi, la méthode a été optimisée pour augmenter sa sensibilité et a été appliquée au plasma mais aussi aux globules rouges. En conséquence, de grands volumes d'échantillons (1,5 mL) ont été extraits. La première étape était une précipitation des protéines par deux volumes de MeCN. Le volume obtenu à cette étape (4,5 mL) était trop important pour l'utilisation de cartouches d'élimination des phospholipides (généralement 0,1 mL de plasma est préconisé).

Ainsi, la SPE a été utilisée pour l'extraction de l'irinotécan à la fois des globules rouges et du plasma. À notre connaissance, aucune méthode dans la littérature ne décrit l'utilisation de SPE pour la quantification de l'irinotécan, du SN-38 ou de l'APC dans les globules rouges et très peu dans le plasma. Chen *et al.* ont utilisé une SPE pour quantifier l'irinotécan, le SN-38 et sa forme glycosylée (SN-38G) dans le plasma humain et porcin. La méthode a été appliquée aux études pharmacocinétiques et la LOQ était de 5 ng/mL pour l'irinotécan et de 0,5 ng/mL pour le SN-38 et le SN-38G. Dans ce travail, des cartouches HLB Oasis, composées d'un polymère avec un mécanisme de rétention basé sur l'équilibre hydrophile-lipophile ont été utilisées. Comme la rétention des analytes nécessite une faible teneur en phases organiques, de l'eau a été ajoutée pour réduire la quantité de MeCN à moins de 10 % v/v.

L'élution d'irinotécan, de SN-38 et d'APC sur des cartouches SPE dans du plasma et des globules rouges a été testée à des quantités croissantes de MeCN dans l'eau (5, 15, 30, 60, 75 % v/v). D'après les résultats, le processus de lavage des cartouches a été fixé à 15 % v/v de MeCN pour éliminer le maximum d'impuretés des matrices. L'élution des analytes a été optimisée. Les meilleurs résultats pour les trois analytes ont été obtenus en éluant avec deux fois 0,5 mL de 50 % MeCN suivi de deux fois 75 % MeCN v/v dans l'eau. Les fractions d'élution ont été combinées et évaporées sous vide à température ambiante.

Considérant que l'irinotécan, le SN-38 et l'APC possèdent plusieurs fonctions basiques ou acides, les extractions obtenues à pH acide dans 0,1 % v/v d'acide formique ont été comparées au même protocole

dans une solution d'ammoniaque à 0,01 % v/v (pH = 10,5) au chargement SPE et étapes de lavage. Les résultats sont résumés dans la figure 14. Dans le plasma, le rendement d'extraction de l'irinotécan est passé de 80 % dans des conditions acides à 25 % à pH basique. Pour SN-38, le rendement est passé de 55 % à 60 % tandis que celui de l'APC est passé de 45 % à 90 %. Dans les globules rouges, le passage des conditions acides aux conditions basiques a conduit à une diminution de 50 % à 20 % pour le rendement d'extraction de l'irinotécan mais à une augmentation de 35 % à 50 % et de 25 % à 75 % pour le SN-38 et l'APC, respectivement. Considérant l'irinotécan comme l'analyte principal, les conditions acides ont été retenues pour le protocole final.

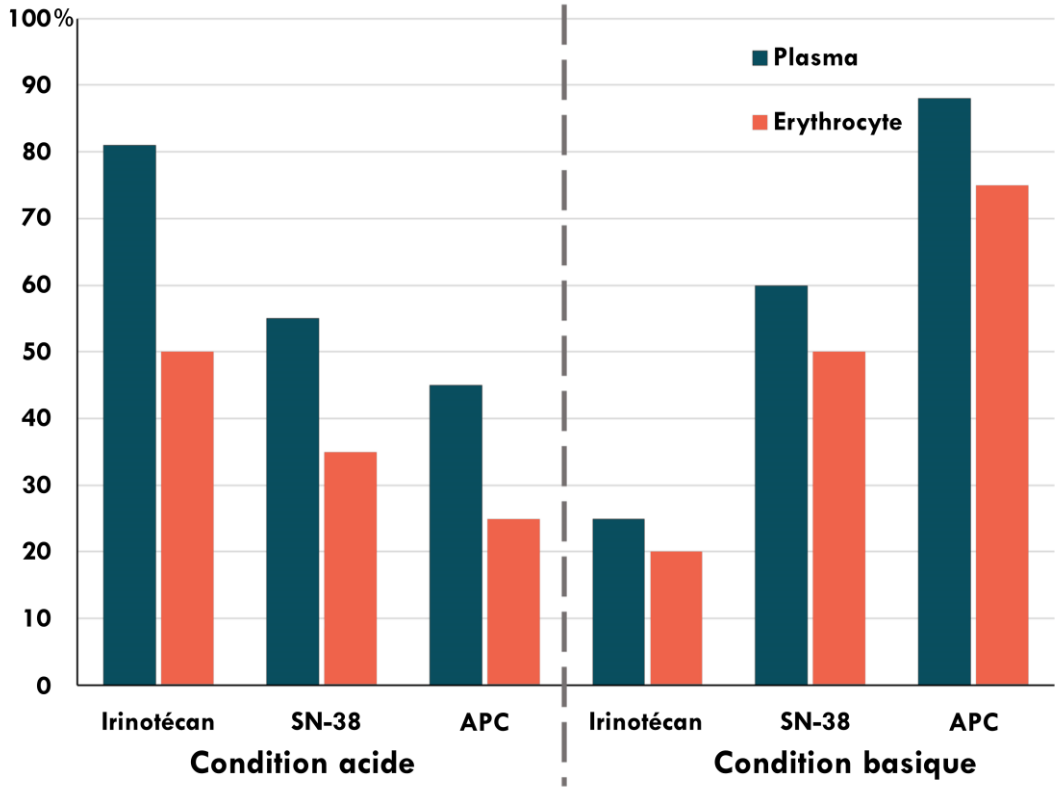

Figure 14 : rendements d'extraction de l'étape de SPE pour l'irinotécan, le SN-38 et l'APC dans le plasma et dans les érythrocytes en conditions acide (acide formique 0,1 %) et basique (ammoniaque 0,01 %).

3.2.3 Validation de la méthode

La méthode développée a été validée pour l'irinotécan et le SN-38 en ce qui concerne la sélectivité, l'absence d'effet mémoire, la linéarité, les limites de détection et de quantification, l'exactitude et la fidélité intra et inter-journalière, les effets de matrice et la stabilité (tableaux 14 et 15). Pour l'APC, la

méthode n'a pas permis d'obtenir les critères exigés par la directive de l'EMA sur la validation de la méthode bioanalytique et par celle de la FDA [246,247], probablement en raison de conditions de pH acide défavorables. Néanmoins, les données obtenues lors de la procédure de validation de l'APC sont intéressantes, car même si ces résultats ne sont pas dans les valeurs admissibles, la méthode peut être considérée comme semi-quantitative pour ce métabolite de l'irinotécan et donc objectiver des données de contamination précieuses.

Sélectivité

La méthode permet de différencier les analytes d'intérêt et l'EI des composants endogènes dans le plasma et les globules rouges. L'EI a été ajouté au plasma et aux globules rouges au début de l'expérience, suivi d'un temps de contact de 30 minutes à 37°C, ce qui a permis de simuler une exposition systémique. De plus, les analytes ont été identifiés par la présence de 4 points de confirmation : l'ion précurseur et deux ions fils figuraient dans la transition de quantification et dans une seconde transition de confirmation par analyte.

Effet mémoire

Au cours de cette étude d'optimisation, des contaminations croisées ont été détectées pour tous les composés, ce qui nous a conduit à ajouter à la procédure un procédé important de lavage des aiguilles. Ce protocole de rinçage a conduit à éliminer toute contamination croisée contrôlée par l'analyse de blancs après des points de gamme de concentration élevée.

Aucun pic chromatographique significatif supérieur à 20 % de la LLOQ et à 5 % de la réponse de l'EI n'a été détecté lors de l'analyse chromatographique d'une injection de méthanol à 100 %, immédiatement après une injection d'une concentration d'ULOQ. Ces résultats confirment l'absence d'effet mémoire après la procédure de lavage de l'aiguille de l'injecteur.

Tableau 14 : fidélité et exactitude inter-jour (n=9) et intra-jour (n=5) dans les échantillons de plasma.

Analyte			Inter-jour (n=9)				Intra-jour (n=5)			
			LLOQ	QC bas	QC intermédiaire	QC haut	LLOQ	QC bas	QC intermédiaire	QC haut
Irinotécan	Fidélité	Min %	-19,8	-14,9	-15,0	-14,9	-19,0	-19,2	-8,65	-1,0
		Max %	20,0	14,9	11,0	10,8	18,6	6,35	6,39	10,8
	Exactitude	CV	16,4	14,6	10,7	7,3	19,8	12,8	12,6	6,6
SN-38	Fidélité	Min %	-15,2	-14,4	-13,7	-10,3	-19,1	-13,7	-0,3	-1,6
		Max %	18,2	14,4	10,5	14,5	20,0	7,1	5,2	3,3
	Exactitude	CV	17,6	10,4	8,6	6,4	16,0	10,7	7,3	5,9
APC	Fidélité	Min %	-33,2	-15,8	-15,1	-27,1	-6,0	-7,3	-0,2	-12,6
		Max %	28,3	12,8	28,8	13,4	18,3	12,8	19,5	8,4
	Exactitude	CV	28,8	9,5	12,2	12,6	25,1	10,0	4,5	4,6

Tableau 15 : fidélité et exactitude inter-jour (n=9) et intra-jour (n=5) dans les échantillons de globules rouges.

Analyte			Inter-jour (n=9)				Intra-jour (n=5)			
			LLOQ	QC bas	QC intermédiaire	QC haut	LLOQ	QC bas	QC intermédiaire	QC haut
Irinotécan	Fidélité	Min %	-8,4	-6,3	-13,0	-15,0	-4,0	-1,9	-7,5	-5,9
		Max %	18,5	14,5	14,3	8,7	13,5	13,6	12,6	8,7
	Exactitude	CV	17,9	8,6	9,8	7,9	13,6	7,5	8,4	6,6
SN-38	Fidélité	Min %	-14,3	-14,3	-11,7	-13,2	-16,3	-11,7	-6,9	-6,3
		Max %	14,1	14,2	15,0	2,8	17,2	15,0	8,6	2,8
	Exactitude	CV	11,2	10,9	7,1	5,5	13,0	12,1	8,4	5,9
APC	Fidélité	Min %	-31,3	-13,4	-14,4	-13,9	-24,1	-4,8	-11,5	-12,2
		Max %	19,4	19,2	13,9	11,3	36,0	19,8	14,9	11,2
	Exactitude	CV	27,6	9,8	9,9	8,2	29,2	11,0	11,8	6,9

Courbe de calibration, limites de détection et de quantification

La concentration de 50 pg/mL a constitué la LLOQ pour l'irinotécan et le SN-38, dans le plasma comme dans les globules rouges. Les valeurs d'exactitude et de fidélité ne dépassaient pas ± 20 %. Pour l'APC, la précision ne dépassait pas ± 36 % et la précision était inférieure à 30 % dans le plasma et les globules rouges.

Valeur critique et valeur minimale détectable

La valeur critique est généralement calculée comme l'écart type des échantillons blancs multiplié par la valeur dans la table de Student correspond au risque alpha = 5 % pour un degré de liberté correspondant à n-1. L'écart type a été calculé sur 11 échantillons, donc la valeur t était de 1,812. Cette valeur est appelée « signal net » et correspond à la hauteur à laquelle un pic doit être considéré comme détectable avec l'erreur du premier degré (« type I », faux positif) égale à 5%. La valeur minimale détectée est le signal net correspondant à la hauteur à laquelle un pic doit être considéré comme détectable avec l'erreur du second type (« type II », faux négatif) égale à 5%. Cette valeur est calculée comme la valeur critique multipliée par la valeur t (1,812). Les signaux nets correspondant aux valeurs critiques et minimales détectées sur la transition de quantification pour chaque analyte dans le plasma et les globules rouges sont regroupés dans le tableau 16.

Tableau 16 : signaux nets correspondant aux valeurs critiques et minimales détectables pour l'irinotécan, le SN-38 et l'APC, dans les échantillons de plasma de globules rouges.

	Plasma			Globules rouges		
	Irinotécan	SN-38	APC	Irinotécan	SN-38	APC
Valeur critique	23	29	29	65	70	29
Valeur minimum détectable	42	53	53	117	127	53

Exactitude et fidélité

En ce qui concerne l'irinotécan et le SN-38, l'exactitude et la fidélité étaient de ± 20 % pour la LLOQ et de ± 15 % pour les autres concentrations, comme indiqué dans les tableaux 14 et 15, respectivement pour les évaluations inter et intrajournalière dans le plasma et les globules rouges. L'exactitude et la fidélité n'étaient pas satisfaisantes pour l'APC. Nous avons envisagé la possibilité d'augmenter la LLOQ de 50 à 66,5 pg/mL, mais les valeurs de précision dépassaient ± 20 % pour les deux concentrations de 266, 533,5 pg/mL, concentrations rendant l'utilisation d'une LLOQ aussi élevée peu compatible avec des analyses d'ultra-traces de contamination.

Effets de suppression d'ion dus à la matrice et coefficient d'extraction

Les coefficients d'extraction et les effets de matrice pour les analytes sont résumés dans le tableau 17. La procédure d'extraction a été optimisée pour maximiser le rendement d'extraction de l'irinotécan pour les raisons pharmacocinétiques évoquées dans la section 4.1 de la première partie de la thèse [149]. Les rendements d'extraction sont plus faibles dans les globules rouges que dans le plasma. Un effet de matrice élevé a été observé, selon la même intensité dans le plasma ou dans les globules rouges, sauf pour le SN-38 pour lequel un effet de matrice plus faible a été observé dans le plasma. L'APC a montré des rendements d'extraction plus faibles. Cela peut en partie expliquer le manque de fidélité et d'exactitude de la méthode pour ce composé.

Tableau 17 : coefficients d'extraction et effets matrices dans les deux matrices biologiques : plasma et globules rouges.

	Coefficient d'extraction (%)		Effet matrice (%)	
	Plasma	Globules rouges	Plasma	Globules rouges
Irinotécan	81	50	23	23
SN-38	55	35	57	37
APC	45	25	32	34

Stabilité lors de la conservation

L'étude de la stabilité des analytes dans les solutions mères et dans les solutions de travail n'a pas montré de différence significative (soit pas plus de ± 15 %) après respectivement un an ou une semaine de conservation à -20°C. Aucune différence n'a été constatée entre la quantification des échantillons de sang enrichis, congelés pendant une semaine puis décongelés et les échantillons de sang extemporanément enrichis. L'injection de points de contrôle après deux jours sur l'échantillonneur automatique à une température de + 4°C n'a montré aucune différence avec celle des mêmes points de contrôle préparés extemporanément.

Test de résistance à l'évaporation par SpeedVac

L'influence de l'évaporation par le SpeedVac a été testée car l'évaporation prend du temps, environ 5 à 8 heures, ce qui peut être source de dégradation des molécules extraites. De plus, il peut y avoir un impact sur la stabilité des composés lorsque le dispositif les chauffe. Enfin, il pourrait y avoir une volatilité possible. Les résultats de ce test ont montré qu'il n'y a pas de perte de produit.

Test de résistance à l'étude à 37°

Pour les mêmes raisons que le SpeedVac, nous avons testé la stabilité des composés dans l'étuve à 37°C, avec des durées de mise en étude allant de 30 minutes à 3 heures. Nous n'avons pas non plus identifié de perte de produit.

Autres causes possibles de perte de rendement

La formation de carboxylate par hydrolyse en milieu basique de la fonction lactone peut également être envisagée comme une des causes de perte de rendement avec ces méthodes à pH acide ou basique [164,259]. Afin d'étudier cette possibilité, des analyses complémentaires devront être envisagées pour inclure à l'analyse de nouveaux ions parents correspondant à la forme carboxylate des composés.

3.3 Conclusion sur la mise au point de la méthode de dosage

Le développement et la validation de la méthode analytique pour quantifier l'irinotécan et deux de ces principaux métabolites, le SN-38 et l'APC, par UHPLC-MS/MS ont été réalisés dans des conditions permettant d'atteindre une détection d'ultra-traces de contamination, de l'ordre de la dizaine de picogrammes par mL de sang. Cette sensibilité permet d'atteindre une LOD proche de celle obtenue par Izzo *et al.* [244]. Cette mise au point permet également de fournir une méthode validée de dosage de SN-38 à des niveaux de concentration très bas, jamais obtenus jusqu'à présent. De plus, notre méthode permet également d'analyser l'APC, ce qui n'a jusqu'à présent pas été réalisé à notre connaissance dans le cadre d'analyses de biométrologie, mais uniquement dans le cadre de suivi thérapeutique pharmacologique et en matrice plasmatique [260,261]. Cette méthode permet également d'obtenir des résultats pour ces trois molécules d'intérêt dans les érythrocytes, qui pourrait être un compartiment de stockage d'irinotécan et de SN-38 [157,166]. La méthode utilise un EI, le topotécan, selon les critères d'identification spécifiés par la décision 2002/657/CE de la Commission européenne. La méthode satisfait à toutes les exigences énumérées dans les directives EMA et FDA et permet ainsi une méthode validée pour doser l'irinotécan, le SN-38 et l'APC dans le plasma et les érythrocytes des soignants prélevés dans le cadre du suivi de l'exposition lors des CHIP [246,247]. Cette analyse d'ultra-traces offre des opportunités pour améliorer le suivi des professionnels de santé exposés aux chimiothérapies et va permettre d'étudier le risque de contamination sur une grande série de CHIP au CLCC de Caen.

4. Application de la méthode de dosage

L'inclusion de soignants dans l'étude a nécessité une autorisation au préalable du comité pour la protection des personnes (CPP). En effet, l'analyse de la contamination des soignants exposés aux chimiothérapies entre dans le cadre d'une « recherche impliquant la personne humaine » désignant tout essai ou expérimentation organisé et pratiqué sur l'être humain, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales, selon la loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 [262]. Le CPP a ainsi pu se prononcer sur les conditions dans lesquelles le promoteur de la recherche assure la protection des personnes et notamment des participants, le bien-fondé et la pertinence du projet de recherche et sa qualité méthodologique. Le numéro d'approbation reçu par le CPP du Nord-Ouest III pour cette étude est A16-D49-VOL.30.

4.1 CHIP incluses pour l'analyse de la contamination sanguine

Les prélèvements ont été réalisés lors de CHIP de septembre 2015 à avril 2018 au bloc opératoire du CLCC de Caen. Au cours de cette période, 17 procédures de CHIP réalisées ont été incluses à l'étude. Habituellement, les CHIP étaient réalisées deux fois par mois (tous les quinze jours environ) dans la même salle d'opération en utilisant un appareil SunCHIP.

Elles ont concerné 17 patients présentant les carcinoses suivantes : 5 cas de pseudomyxome péritonéal, 10 cas de carcinose d'origine colorectale, 1 cas de mésothéliome péritonéal et 1 cas de carcinomatose appendiculaire.

Lors de ces CHIP, les patients ont été traités avec une dose moyenne de 558 ± 41,28 mg d'oxaliplatine et 372 ± 27,52 mg d'irinotécan (tableau 18).

4.2 Ponctions veineuses des professionnels

Les ponctions veineuses ont été réalisées sur tubes citratés 4,5 mL (BD Vacutainer 9NC, référence : 367704, Plymouth, UK) pour le dosage de l'irinotécan et de ses métabolites et des tubes secs 4 mL (BD Vacutainer CAT, référence : 369032, Plymouth, UK) pour le dosage de l'oxaplatine et de ses métabolites.

Une ponction veineuse du soignant a été programmée environ 15 heures après la CHIP afin de prélever deux tubes : un sec et un citraté. L'horaire a été défini pour permettre une bonne analyse du passage systémique potentiel des chimiothérapies anticancéreuses compte tenu de leurs caractéristiques pharmacocinétiques tout en tenant compte du planning opératoire du chirurgien. Deux prélèvements de référence ont été réalisés avant la CHIP, après une période de non exposition (*wash-out*) de trois à huit semaines.

Vingt et un échantillons de sang ont été prélevés au total : chirurgien, n = 19 ; interne de chirurgie, n = 2.

Les tubes de sang ont été centrifugés 10 minutes à 3500 tours/minute dans une centrifugeuse Centrifuge CR31 (Thermo Electron, Villebon sur Yvette, France) immédiatement après prélèvement, puis congelés à -20°C après séparation du plasma et du culot globulaire.

4.3 Méthodes d'analyse

L'irinotécan et ses métabolites ont été analysés suivant la méthode développée dans la section 3 de cette seconde partie de thèse.

Le dosage de l'oxaliplatine et de ses métabolites a été réalisé en collaboration avec l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS), par spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif 820-MS (ICP-MS, Bruker Daltonics, Champs-sur-Marne, France). Une chambre de pulvérisation Scott et un nébuliseur micromist ont été utilisés. Pour quantifier le platine dans les échantillons de sang, une courbe d'étalonnage avec adaptation matricielle a été réalisée dans une urine diluée 10 fois avec 2 % v/v d'acide nitrique. La gamme d'étalonnage a été réalisée de 5 à 200 ng/L et tous les échantillons ont été analysés en double. La limite de quantification (LOQ) a été déterminée à 16 pg/mL pour le platine. Le laboratoire de l'INRS est labellisé par le programme international du système allemand d'évaluation de la qualité externe (G-EQUAS) 57/2016, qui certifie la compétence pour des dosages de surveillance biologique humaine utilisés pour l'évaluation de l'exposition aux produits chimiques.

4.4 Résultats et discussion

Vingt et un prélèvements sanguins pour le chirurgien et deux pour l'interne de chirurgie ont donc été réalisés et analysés. Tous les échantillons sanguins ont été prélevés à un intervalle relativement constant entre la fin de la procédure de CHIP et le prélèvement (18,5 heures ± 1,78 heure) respectant donc les caractéristiques pharmacocinétiques de l'irinotécan et de ses métabolites ainsi que les métabolites de l'oxaliplatine pouvant être potentiellement présents dans les échantillons si une contamination avait eu lieu lors de la CHIP.

Concernant la contamination plasmatique par l'irinotécan et ses métabolites, 17 des 21 échantillons plasmatiques étaient contaminés par un ou plusieurs analytes d'intérêt, ce qui correspond à 80 % des prélèvements. Les chromatogrammes obtenus dans le plasma sont représentés sur la figures 15 : deux prélèvements chez le chirurgien, comparés à un point de la courbe d'étalonnage et à un échantillon blanc. L'irinotécan a été quantifié dans 13 échantillons (correspondant à 62 %) avec un maximum de 266 pg/mL et une médiane de 100 pg/mL. Le SN-38 a été détecté dans 4 des 21 échantillons (soit 19 % du total). Aucune quantité d'APC n'a été détectée dans le plasma (tableau 18).

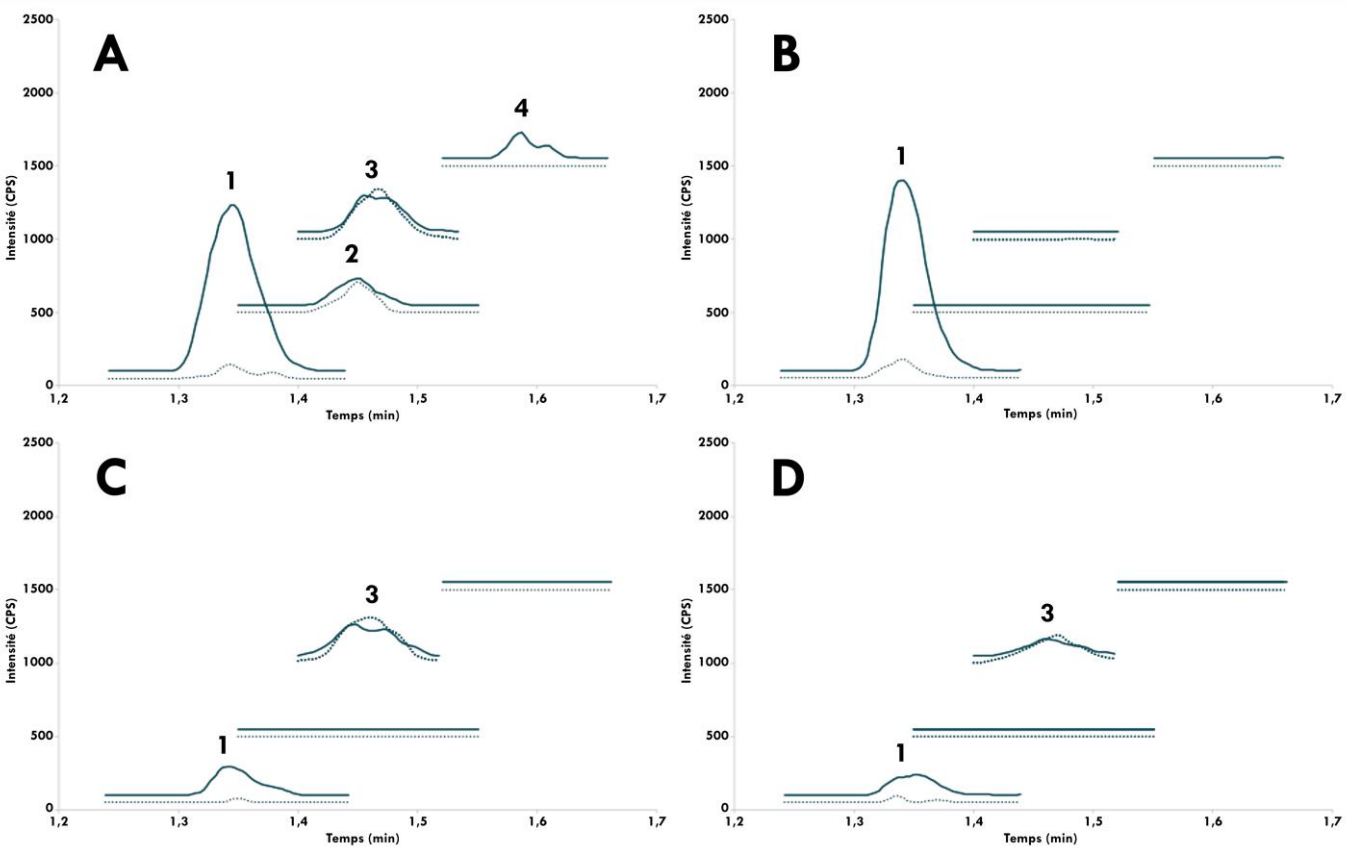

Figure 15 : chromatogrammes obtenus dans le plasma pour une courbe d'étalonnage à 66,7 pg/mL (A), un échantillon blanc avec EI (B), échantillon prélevé le 02/02/2016 chez le chirurgien (C) et échantillon prélevé le 01/03/2016 chez le chirurgien (D).

Les pics peuvent être identifiés comme suit : **1 =** topotécan (EI), **2** = APC, **3** = irinotécan, **4** = SN-38. Les lignes pleines et pointillées représentent respectivement les transitions MRM de quantification et de confirmation.

Concernant la contamination des globules rouges par l'irinotécan et ses métabolites, 13 échantillons sur 21 étaient contaminés par un ou plusieurs des analytes d'intérêt, correspondant à 61 % des prélèvements. Les chromatogrammes obtenus dans les érythrocytes sont représentés sur la figures 16 : deux prélèvements chez le chirurgien, comparés à un point de la courbe d'étalonnage et à un échantillon blanc. L'irinotécan a été quantifié dans 4 des 21 échantillons de globules rouges (correspondant à 19 %) avec un maximum de 257 pg/mL et une médiane de 25 pg/mL. L'irinotécan a été détecté dans 9 des 21 échantillons (correspondant à 42 %). Moins de contaminations par l'irinotécan ont donc été identifiées dans les échantillons de globules rouges que dans les échantillons de plasma. Cependant, la concentration était plus élevée dans certains échantillons de globules rouges que dans les échantillons de plasma (257 *vs* 100 pg/mL; 241 *vs* 103 pg/mL; 180 *vs* 147 pg/mL). Dix échantillons sur 21 (correspondant à 45 %) étaient contaminés par du SN-38. Le SN-38 a été quantifié sur 2 (78 pg/mL, 127 pg/mL) des 21 échantillons (10 %) et a été détecté dans 7

des 21 échantillons (correspondant à 33 %). Sept échantillons érythrocytaires ont été contaminés par l'APC à des concentrations proches de la limite de quantification.

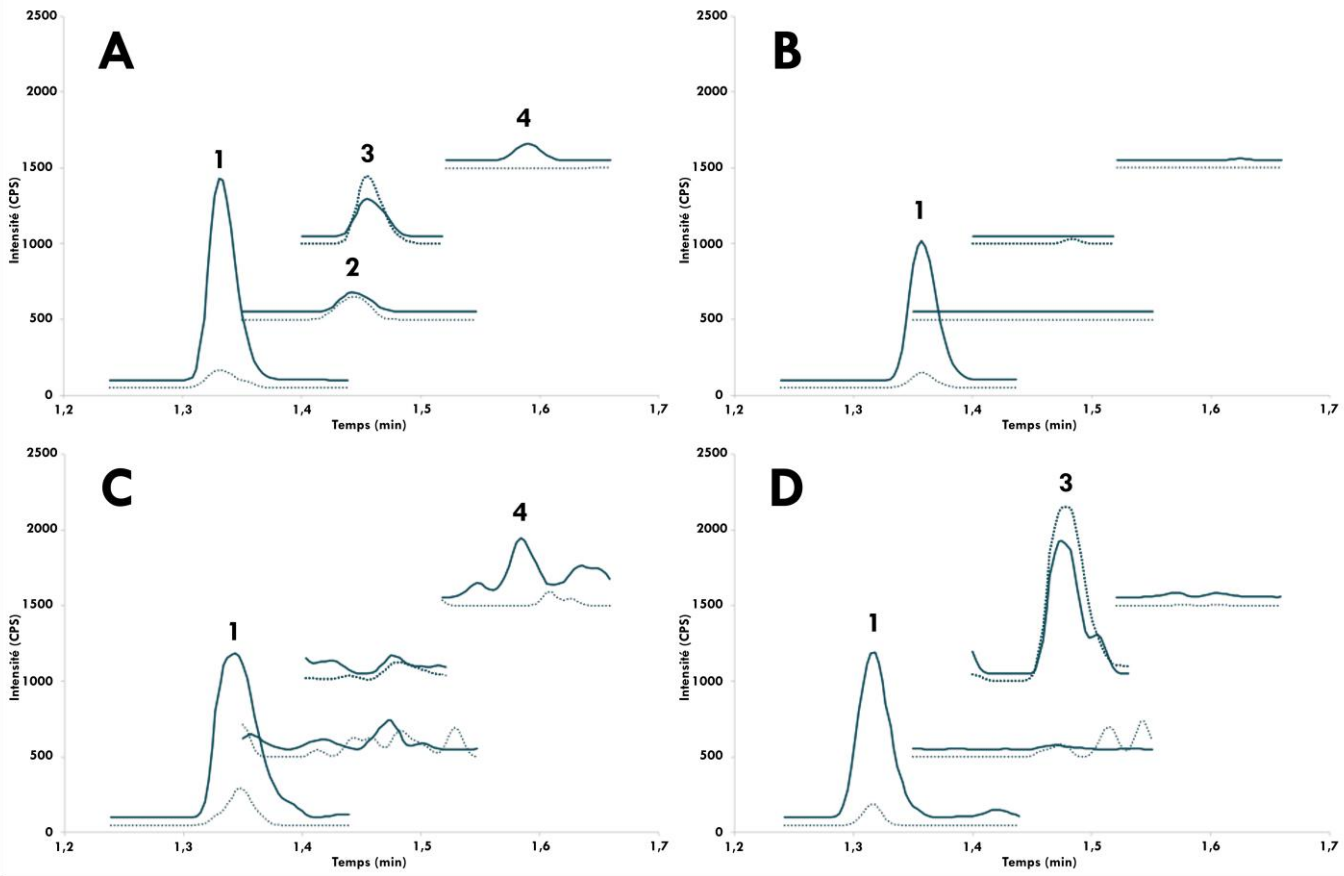

Figure 16 : chromatogrammes obtenus dans les érythrocytes pour une courbe d'étalonnage à 66,7 pg/mL (A), un échantillon blanc avec EI (B), échantillon prélevé le 02/02/2016 chez le chirurgien (C) et échantillon prélevé le 01/03/2016 chez le chirurgien (D).

Les pics peuvent être identifiés comme suit : **1 =** topotécan (EI), **2** = APC, **3** = irinotécan, **4** = SN-38. Les lignes pleines et pointillées représentent respectivement les transitions MRM de quantification et de confirmation.

Une contamination plasmatique à l'irinotécan (n = 2) a été retrouvée (92 ; 200 pg/mL) suivant la première procédure de CHIP, après une longue période sans CHIP (2 mois). De plus, une contamination plasmatique à l'irinotécan (n = 3) a également été trouvée après les congés du chirurgien avec des concentrations plasmatiques entre 103 et 141 pg/mL. L'interne de chirurgie a été contaminé avant d'assister à des CHIP. La contamination présente chez l'interne associait à la fois une contamination plasmatique par l'irinotécan, mais surtout une contamination par l'irinotécan et le SN-38 dans les érythrocytes.

Tableau 18 : conditions des CHIP, contamination du sang total, plasma et des globules rouges du chirurgien par l'irinotécan, le SN-38, l'APC et l'oxaliplatine. <50 signifie que le composé était détecté mais à une concentration inférieure à la limite de quantification (50 pg/mL).

Date du prélèvement sanguin	CHIP le jour précédent	Chirurgien (C) Aide opératoire (AO)	Durée entre la fin de la CHIP et le prélèvement sanguin (heure)	Temps écoulé depuis la dernière CHIP (jour)	Dose d'oxaliplatine administrée durant la CHIP (mg)	Sang total	Dose d'irinotécan administrée durant la CHIP (mg)	Plasma			Globules rouges		
						^{194}Pt (pg/mL)		Irinotécan (pg/mL)±SD	SN-38 (pg/mL)	APC (pg/mL)	Irinotécan (pg/mL) ±SD	SN-38 (pg/mL) ±SD	APC (pg/mL)
29/09/2015	Oui	C	20	14	531	<16	354	125±19	--	--	--	--	<50
27/10/2015	Oui	C	17	28	558	--	372	125±19	--	--	<50	--	50±4
03/11/2015	Oui	C	17,5	7	609	--	406	100±15	--	--	257±46	--	--
10/11/2015	Oui	C	12,5	7	570	--	380	--	<50	--	<50	127±17	<50
08/12/2015	Non	C	NA	28	NA	<16	NA	103±16	--	--	241±54	<50	--
05/01/2016	Oui	C	18,5	56	567	<16	378	200±30	<50	--	114±34	<50	--
19/01/2016	Oui	C	19	14	516	<16	344	100±15	--	--	<50	--	--
02/02/2016	Oui	C	18	14	594	<16	396	266±32	--	--	<50	78±19	<50
23/02/2016	Oui	C	19	21	546	<16	364	233±28	--	--	<50	<50	--
01/03/2016	Oui	C	18,5	7	498	--	332	147±6	--	--	180±33	<50	<50
21/03/2016	Non	C	NA	14	NA	ND	NA	123±19	--	--	--	--	--
22/03/2016	Oui	C	21	21	627	--	418	113±17	--	--	--	--	--
24/05/2016	Oui	C	19	7	579	<16	386	--	--	--	--	--	--
20/06/2016	Oui	C	17	7	546	--	364	--	--	--	--	<50	--
17/10/2017	Oui	C	19	21	543	--	362	<50	--	--	--	--	--
31/10/2017	Oui	C	17,5	14	600	--	400	--	<50	--	<50	<50	--
28/11/2017	Oui	C	17,5	28	609	--	406	<50	--	--	<50	<50	<50
30/01/2018	Non	C	NA	63	NA	ND	NA	141±71	--	--	--	--	--
07/03/2018	Non	AO	NA	NA	NA	ND	NA	<50	--	--	--	--	--
17/04/2018	Oui	C	18	140	558	ND	372	92±21	<50	--	<50	--	<50
24/04/2018	Oui	AO	18,5	7	474	ND	316	<50	--	--	<50	<50	--
Médiane			18,5	17,5	558	0	372	100	0	0	25	0	0
Déviation standard			1,78	32,03	41,28	4,10	27,52	78,37	10,06	0,00	79,34	31,15	14,74

"--" = non détecté ; **NA** = non applicable ; **ND =** non déterminé

Concernant le plasma, 7 échantillons sur 21 étaient contaminés par des composés de platine, et tous se situaient entre la limite de détection et la limite de quantification (16 pg/mL). Tous les échantillons de plasma contaminés par le platine étaient également contaminés par l'irinotécan sauf un (données du 24/05/2016). Néanmoins, la limite de quantification de 16 pg/mL ne permet pas d'atteindre la concentration retrouvée en population générale, estimée entre 0,6 et 5,2 pg/mL dans une étude récente réalisée sur des populations de neuf pays différents [235].

La quantité de chimiothérapie potentiellement retrouvée dans le sang après une contamination cutanée et/ou pulmonaire n'est pas connue. Cependant, les études, principalement basées sur des analyses urinaires, rapportent des concentrations de l'ordre d'une dizaine de ng/L [78,86]. Si nous considérons une administration classique par une perfusion d'1 à 2 heures à la dose de 130 mg/m^2, il est retrouvé quelques minutes après injection une concentration maximale plasmatique totale 3,6 µg/mL et une concentration maximale intra-érythrocytaire de 3,3 µg/mL [142]. En étudiant le passage de la barrière péritonéoplasmatique chez un patient traité par CHIP à une dose de 360 ou 460 mg/m^2, nous retrouvons après environ 30 minutes, un pic d'oxaliplatine à 15 µg/mL dans le plasma, qui redescend très rapidement à une concentration stable d'environ 1 µg/mL [263]. La fraction plasmatique de l'oxaliplatine sous forme liée reste quant à elle à des concentrations très stables d'environ 4 µg/mL, au moins jusqu'au dernier temps de prélèvement réalisé, 8 heures post CHIP [263]. Il est donc possible d'envisager une concentration retrouvée chez le soignant au moins 100 000 fois plus faible que la dose utilisée chez le patient. Ces données confirment l'intérêt de réaliser l'analyse des échantillons prélevés avec des techniques ayant la meilleure sensibilité possible, afin de pouvoir mettre en évidence des ultra-traces de chimiothérapies après la réalisation d'une CHIP.

Les prélèvements ont été réalisés sur un nombre de CHIP limité par le faible recrutement de patients éligibles. Les 21 séries de prélèvements réalisés au bloc opératoire sont cependant intéressantes au regard des seules 55 procédures de CHIP analysées au niveau international [78,82–88]. La matrice biologique sanguine et les horaires de recueil des prélèvements sanguins de cette étude semblent plus adaptés à la pharmacocinétique des chimiothérapies utilisées que celles précédemment réalisées dans d'autres études [78,82,83,85,86,88].

L'intérêt majeur du dosage d'irinotécan dans ce travail par rapport aux autres chimiothérapies comme les dérivés de platine, était que l'irinotécan n'était présent que dans l'environnement hospitalier, alors que le platine pouvait être identifié comme polluant : pollution liée à la combustion automobile, de tabac ou au port de certaines prothèses dentaires [234,235]. La quantité d'irinotécan mesurée dans les échantillons sanguins se limite uniquement à l'irinotécan et à ses métabolites, alors que pour le platine,

la quantité correspond à toutes les molécules contenant du platine, qu'elles soient des médicaments anticancéreux ou non. Cela constitue un avantage pour être certain d'inclure l'analyse de la molécule mère ainsi que ses métabolites. Cela pourrait également permettre d'inclure à l'étude le cisplatine et la carboplatine, deux autres complexes de platine utilisés en cancérologie [5]. Les différents résultats publiés en CHIP ont montré une contamination irrégulière par les composés du platine, ce qui pourrait s'expliquer soit par une bonne protection des soignants, soit par la limite de quantification de l'analyse, soit par des horaires de prélèvements ou une matrice non adaptée [85,89].

Un autre aspect de cette étude observationnelle était d'évaluer la contamination par un métabolite anticancéreux actif, le SN-38. Il est ici d'autant plus intéressant de s'y intéresser que son activité anticancéreuse est 100 à 1000 fois plus importante que la molécule mère [150]. Cependant, aucune corrélation n'a pu être faite entre la contamination par l'irinotécan et le SN-38. Il en est de même pour l'APC. En effet, l'étude d'Izzo *et al.* a pu mettre en évidence une contamination conjointe par le SN-38 et l'irinotécan, et n'a pas retrouvé de SN-38 quand l'irinotécan n'était pas présent [244].

Selon la concentration d'irinotécan, de SN-38 et d'APC dans les globules rouges, nous pourrions envisager que les globules rouges pourraient être assimilés à un modèle de réservoir. Cependant, si le globule rouge constitue un véritable réservoir, il aurait été attendu de retrouver quasi-systématiquement une contamination par un ou plusieurs analytes d'intérêt dans l'ensemble des fractions érythrocytaires dosées. Or, cela n'a pas été le cas dans notre série. En effet, l'irinotécan a été retrouvé dans 13 échantillons sur 21 (soit 61 %), le SN-38 dans 10 échantillons sur 21 (soit 47 %) et de l'APC dans 7 échantillons sur 21 (soit 33 %). Selon les données de métabolisme de l'irinotécan, ces trois molécules pénètrent passivement dans les globules rouges et ne sont pas dégradées par les enzymes de ces cellules. Ils peuvent aussi être adsorbés sur les globules rouges, comme ils le sont avec la protéines plasmatiques [157,166]. Le SN-38 se lie fortement aux cellules sanguines, tandis que l'irinotécan se lie aux cellules sanguines de manière plus négligeable [153].

En 2018, une étude réalisée par l' INRS a montré que l'environnement hospitalier était contaminé par des anticancéreux : ordinateurs, poignées de porte et plans de travail [137]. Ces résultats pourraient expliquer les échantillons de sang positifs du chirurgien après une longue période d'inactivité et de l'interne de chirurgie avant de réaliser la CHIP. Cependant, elles n'expliquent pas l'absence de corrélation entre la contamination par l'irinotécan et l'oxaplatine, pourtant utilisés à des doses du même ordre de grandeur. Si leurs voies de contamination semblent similaires, dû à leur présence en mélange dans le bain de chimiothérapies, leur pénétration, qu'elle soit cutanée et/ou pulmonaire pourrait différer. Cependant, les données de toxicocinétique pour ces voies de pénétration n'étant à

notre connaissance pas connues pour ces médicaments, il semble difficile de pouvoir confirmer aisément cette hypothèse.

Les résultats ici obtenus confirment l'adéquation de la matrice sanguine à une analyse de biométrologie dans le cadre du suivi d'exposition aux anticancéreux utilisés lors des CHIP. Il a ainsi été possible d'identifier de l'irinotécan et deux de ses métabolites mais aussi du platine, pouvant vraisemblablement correspondre à une contamination par l'oxaliplatine ou ses métabolites. Concernant l'irinotécan, le choix de cette matrice sanguine, en comparaison aux matrices urinaires fréquemment utilisées dans le cadre de SBE [21], était fortement induit par sa pharmacocinétique [159] et positionne donc cette matrice comme largement préférable. Cela semble d'autant plus adapté, que, comme venons de le discuter, cette matrice permet d'investiguer les compartiments plasmatiques et érythrocytaires. Concernant l'oxaliplatine, le choix de la matrice sanguine *vs* urinaire semble plus nuancé. En effet, l'analyse réalisée ici a permis d'identifier du platine mais pas de le quantifier. Il est ainsi difficile de savoir si une contamination a lieu, compte tenu du fait que les quantités proches de la LLOD sont aussi compatibles avec une exposition liée à des polluants environnementaux [234,235,264]. Le choix de la matrice urinaire parait cependant adapté puisque l'étude de Ndaw *et al.* publiée en 2018 a permis d'identifier jusqu'à 87 ng/L de platine [89]. Il semblerait donc pertinent à l'avenir de réaliser à la fois des prélèvements urinaires et sanguins, afin de pouvoir comparer les deux compartiments, comme ce qui a été réalisé par Näslund *et al.* mais qui n'ont identifié aucune contamination [85]. Le choix de la matrice doit également prendre en compte l'adhésion des soignants. En effet, dans le cadre d'un protocole de recherche comme ici, les soignants volontaires sont disposés à réaliser des prélèvements, bien que ceux-ci soient contraignants. Dans le cadre d'une analyse de biométrologie réalisée en routine et donc par exemple une à plusieurs fois par an, il parait nettement moins acceptable de recourir à de nombreux prélèvements, en particulier sanguins. En effet, ceux-ci, en plus du fait d'être invasifs, nécessitent la présence d'une tierce personne pour ponctionner le soignant, compliquant la mise en œuvre de ces suivis.

Il est également intéressant de s'intéresser à la contamination au regard des EPC et EPI utilisés dans la salle d'opération du CLCC. En effet, les EPI répondent aux principales exigences requises pour les CHIP : triple gantage dont deux en néoprène, changement toutes les 15 minutes, port d'une casaque renforcée, de bottes en PVC/nitrile, de lunettes de protection, d'une charlotte et d'un masque FFP3 avec cartouche ABEK. L'identification d'ultra-traces de chimiothérapies doit donc questionner le service de santé au travail et l'équipe chirurgicale sur les techniques de retrait de ces EPI, qui pourraient contribuer à cette contamination. Elle doit également questionner sur les zones non couvertes par les EPI, front et cou en particulier. Concernant les EPC, le choix d'un flux unidirectionnel, remplaçant le

flux turbulent pourrait diminuer les risques de contamination liés à l'aéraulique de la pièce. Là encore, de futures investigations sur la présence de chimiothérapies dans l'air doivent permettre d'identifier l'imputabilité d'une exposition aérienne dans le cadre de la contamination des soignants. Enfin, il peut être discuté le fait qu'aucun équipement de protection visant à mettre le champ opératoire en système clos, comme celui décrit par Rat *et al.* n'a été utilisé [188]. Cela pourrait contribuer à réduire les éventuelles vapeurs, aérosols, projections et déversements pouvant avoir lieu.

Concernant les limites de l'étude, il n'y a aucun lien établi entre la manipulation de dose et la quantité de contamination et nous n'avons pas pu déterminer le mode d'exposition aux médicaments anticancéreux avant, pendant et après la CHIP.

Pour améliorer la période d'observation, nous pourrions envisager d'enregistrer une vidéo de la chirurgie pour établir un lien entre les actions du chirurgien et la contamination de son sang par des anticancéreux. Dans le cadre de l'activité de préparation de chimiothérapie des UPAC, la mise en œuvre du suivi vidéo a permis de sécuriser la préparation en réduisant les erreurs humaines et certaines équipes ont en parallèle pu réutiliser les séquences vidéo pour l'analyse de pratiques [265]. Cela pourrait ainsi aider les futures études à se focaliser sur la compréhension du risque de contamination des professionnels de santé. Cependant, cela n'empêchera pas la contamination, mais permettrait de mettre les barrières de prévention et de protection là où elles seraient les plus efficaces. De plus, à partir de ces vidéos, des sessions de formation par simulation pourraient être développées pour améliorer les pratiques de protection des chirurgiens mais aussi du reste du personnel de la salle d'opération, y compris les opérateurs de nettoyage insuffisamment protégés [78,86].

L'étude de l'exposition des soignants à ces deux anticancéreux parait ici complémentaire, s'intéressant à deux molécules ayant des natures physico-chimiques différentes, elles permettent d'associer des méthodes de dosage différentes. Comme nous l'avons vu dans la première partie de cette thèse, l'intérêt de ne pas se baser uniquement sur le platine permet de s'affranchir du risque de contamination de l'organisme par une exposition environnementale à du platine non issu des chimiothérapies [234]. De plus, ces molécules étant utilisées à des posologies de même ordre de grandeur, sur des durées similaires et à une rythmicité assez régulière, leur analyse dans le temps est ainsi facilitée.

L'évaluation de la contamination du sang par les anticancéreux utilisés au cours de la CHIP devrait être généralisée chez les chirurgiens et certainement aussi pour l'ensemble de l'équipe opératoire. Cette biosurveillance serait a priori plus pertinente que la numération formule sanguine actuellement recommandée [17,209] et devrait être étendue à l'ensemble des anticancéreux utilisables lors des CHIP.

5. Conclusion

Cette étude décrit une méthode unique de dosage sanguin de l'irinotécan et de l'oxaliplatine ainsi que de leurs métabolites, à la fois dans le plasma et les érythrocytes. L'irinotécan et ses métabolites semblent avoir une taille, une volatilité (non volatiles), une stabilité thermique et une labilité chimique (composés ionisable) adaptées à l'analyse en UHPLC-MS/MS. Le choix de la méthode chromatographique, utilisant une colonne greffée en C18, avec une phase mobile polaire semble cohérent avec la littérature [251,266]. De plus, l'utilisation d'une méthode de purification/extraction permet d'améliorer la limite de quantification par rapport aux études dosant ces molécules directement dans le plasma [251]. Cette méthode validée permet pour la première fois de pouvoir doser simultanément l'irinotécan et deux de ses principaux métabolites en matrice plasmatique et érythrocytaire, permettant de maximiser les possibilités d'identifier des ultra-traces de contamination.

Cette étude est la première à s'intéresser simultanément à deux anticancéreux utilisés lors des CHIP : l'irinotécan et l'oxaliplatine. Elle permet, au travers des 17 procédures de CHIP analysées, de venir complémenter les données d'exposition des professionnels obtenues jusqu'à présent *via* une soixantaine de CHIP investiguées depuis les années 2000.

Il est ici décrit, pour la première fois, une contamination du sang par l'irinotécan, ainsi que deux de ses principaux métabolites dont le SN-38, composé le plus actif, mais également par un complexe de platine, l'oxaliplatine. Jusqu'à présent, aucune étude ne s'était intéressée à la contamination par l'irinotécan lors des CHIP. Cette contamination est démontrée à la fois dans le plasma et les globules rouges, chez le chirurgien pratiquant la CHIP, mais également chez l'interne de chirurgie affecté temporairement à cette activité. Les niveaux de contamination retrouvés, même s'ils sont environ 100 000 fois plus faibles que les concentrations retrouvées en thérapeutiques, confirment que l'exposition des professionnels en CHIP est bien réelle. Dans le cas de notre étude, l'analyse en parallèle du platine sanguin, en matrice plasmatique et érythrocytaire, a permis d'identifier du platine, sans atteindre des concentrations permettant sa quantification. En comparant les résultats des dosages de l'irinotécan et du platine, l'irinotécan semble être un meilleur indicateur de biosurveillance que les composés du platine. Cela pose donc la question de la pertinence du choix des anticancéreux suivis dans le cadre de SBE, et invite à doser un maximum d'anticancéreux utilisés, tout en assurant des limites de quantification les plus bas possible.

Concernant le choix de la matrice à utiliser pour la SBE, cette étude confirme la pertinence des prélèvements sanguins, qui pourraient soit remplacer les prélèvements urinaires, soit les compléter. En

effet, ces derniers restent plus acceptables en routine pour les professionnels de santé, et sont également adaptés aux anticancéreux ayant des demi-vies plasmatiques courtes.

Cette étude confirme également que, malgré l'utilisation d'EPC et d'EPI répondant aux recommandations, une contamination peut malgré tout survenir. Elle doit ainsi permettre de continuer à optimiser ces EPC et EPI, en parallèle de toutes les organisations qui tendent à limiter l'exposition des soignants.

Surveiller la contamination sanguine de tous les professionnels de santé par les anticancéreux et trouver des moyens de prévenir et limiter cette contamination est un défi mondial pour tous les professionels impliqués dans la prise en charge médicale du cancer. À l'avenir, des études doivent être menées afin de trouver les meilleures solutions pour améliorer la sécurisation de l'environnement de travail hospitalier afin de maintenir un niveau d'excellence de prise en charge médicale, tout en assurant confort et sécurité de travail aux professionnels.

En outre, la contamination découverte en dehors de la CHIP pose le problème d'une contamination environnementale de l'hôpital, dépassant largement le périmètre du bloc opératoire, et qui doit être approfondie dans de futures études. Ces données doivent motiver les services de santé au travail pour réaliser plus largement des prélèvements biologiques des professionnels de santé, avant, pendant, et en fin de poste, afin de cartographier les activités, les zones et les procédés les plus à risque de contamination.

La recherche des voies de pénétration sanguine des chimiothérapies constitue également une perspective d'intérêt majeur. En effet, le fait d'établir une porte d'entrée unique pourrait faciliter la mise en œuvre de barrières adaptées. Cependant, du fait que le contact main-bouche soit hautement improbable, il ressort comme plus vraisemblable les possibilités de contamination par les voies respiratoire et cutanée. L'analyse simultanée de prélèvements cutanés et d'EPI de protection, comme les gants, les masques ou les visières de protection pourrait permettre de cartographier les portes d'entrée potentielles.

Il semble aussi indispensable pour les prochaines études d'inclure un bras témoin, permettant de comparer le niveau d'exposition en CHIP à des professionnels moins exposés, voire non exposés. En effet, comme cela a par exemple été rapporté par l'étude de Ndaw *et al.*, de nombreux professionnels sont exposés aux chimiothérapies et il est parfois difficile d'identifier, en établissement de santé des professionnels ni directement, ni indirectement exposés [137]. Pour cela, plusieurs bras témoins pourraient être envisagés : des professionnels du bloc opératoire non directement exposés en CHIP,

des professionnels de l'établissement de santé mais dans d'autres secteurs de soins, et des professionnels d'un établissement ne manipulant pas d'anticancéreux.

Bien que le travail ait été prioritairement focalisé sur l'analyse de matrices biologiques, il semblerait ainsi important d'étudier en parallèle des matrices non biologiques. Avec comme intérêt majeur de pouvoir :
- confirmer la possibilité d'une contamination péri-opératoire de l'environnement de travail,
- analyser un éventuel lien entre la contamination de l'environnement et celle des soignants,
- apporter des données complémentaires concernant les portes d'entrée potentielles des anticancéreux dans l'organisme des soignants.

Différentes méthodes de prélèvements pourraient ainsi être développées, afin de recueillir à la fois des échantillons biologiques, témoins d'une contamination interne et des échantillons non biologiques, témoins d'une contamination externe.

La contamination ici avérée, à des concentrations environ 100 000 fois plus faible que les valeurs biologiquement actives à visée curative chez le patient cancéreux, doit également questionner sur l'impact potentiel de ces doses : quels peuvent être les effets de ces faibles concentrations ? Peut-il y avoir un effet cocktail, dû à d'autres expositions éventuelles des professionnels, au sein d'autres zones d'activités avec là encore exposition à des anticancéreux [168] ? Existe-t-il un effet cumulatif de ces contaminations répétées ? Ces données devraient être évaluées par des études de suivi de cohortes de soignants exposés à grande échelle. Cependant, elles exposent à des risques de biais majeurs, liés à la multitude de sources d'exposition potentielle à des composés CMR, en milieu professionnel comme domestique. Un autre axe de travail pourrait être l'analyse biologique, sur des modèles cellulaires simples, ou tissulaires, voire sur des modèles animaux, de l'impact de ces ultra-traces sanguines sur les risques immédiats et à long terme de ces expositions. Dans ce cadre, la comparaison de contaminations chroniques à des doses faibles avec celles de pics d'exposition pourrait orienter les soignants sur les mesures de protection : est-il plus risqué d'être exposé une fois à une quantité importante ou régulièrement à des doses faibles ? Ces analyses permettraient également d'étudier les risques de toxicité exacerbées par un effet cocktail.

Dans l'attente de ces études complémentaires, sans VLEP définies concernant les chimiothérapies, les établissements de santé doivent tout mettre en œuvre pour réduire au niveau le plus bas possible les contaminations des professionnels de santé. Ces valeurs de références doivent ainsi servir ici de « valeur basale de référence » à ne pas dépasser, et faire tendre vers une progressive réduction des contaminations, après mise en œuvre de barrières de prévention, de récupération et d'atténuation du

risque de contamination. Ces éléments constituent la troisième partie de la thèse, cherchant à identifier les solutions les plus efficaces pour réduire l'exposition et le risque de contamination aux anticancéreux lors des CHIP.

Troisième partie

Comment réduire l'exposition et le risque de contamination par les anticancéreux lors des CHIP ?

1. Nécessité de réduire l'exposition lors des CHIP

Comme nous l'avons présenté dans la première partie de cette thèse, les risques liés à l'exposition aux chimiothérapies lors des CHIP sont peut-être sous-estimés. L'analyse de la contamination de l'environnement et des soignants n'a fait l'objet que d'une dizaine de publications scientifiques, représentant seulement une cinquantaine de procédures de CHIP. Les méthodologies de prélèvements et analytiques employées étaient variées, rendant peu aisées l'analyse et la comparaison des résultats de contamination. Toutes les études n'ont pas réalisé une surveillance biologique des expositions (SBE) par dosage des anticancéreux, et le choix fréquent de la matrice urinaire peut être discutable par rapport à une matrice sanguine (*cf.* section 7.2 de la première partie). De plus, l'analyse du platine total majoritairement réalisée, bien que très sensible, peut être difficile à interpréter compte tenu du fait qu'il peut être retrouvé comme polluant de l'environnement ou en cas de tabagisme [234]. Une enquête nationale française a également montré une hétérogénéité d'utilisation des EPI, des EPC et du suivi médical des professionnels réalisant les CHIP [187]. Ainsi, afin d'assurer une maîtrise de ces risques, la poursuite des études concernant l'exposition et la contamination des soignants lors de la CHIP et en particulier le suivi par des indicateurs biologiques d'exposition (IBE) s'avère indispensable.

La seconde partie de ce travail a permis de mettre en œuvre une technique de dosage biologique adaptée à la détection d'ultra-traces de chimiothérapie, permettant de mettre en évidence une contamination détectable lors de l'ensemble des procédures de CHIP, par l'irinotécan et/ou l'oxaplatine ou un de leurs métabolites. Ainsi, l'obtention de ces données permet en premier lieu une prise de conscience liée au fait que le risque chimique est bien présent avec une contamination sanguine de l'ordre d'une centaine de pg/mL par l'irinotécan et de l'ordre d'une dizaine de pg/mL par l'oxaliplatine. Ces données peuvent ainsi assurer un premier levier pour que les soignants impliqués en CHIP, particulièrement le chirurgien, le service de santé au travail et le préventeur des risques se questionnent sur les bonnes pratiques à mettre en œuvre pour réduire cette contamination. Secondairement, ces résultats constituent des valeurs « de référence », pouvant servir de valeurs de comparaison pour des prélèvements ultérieurs, après la mise en œuvre d'actions.

Dans cette troisième partie, nous reviendrons tout d'abord sur les différents moyens à optimiser pour permettre de limiter l'exposition lors des CHIP : organisation de travail, EPC et EPI, gestion du bionettoyage et des déchets, optimisation du processus de CHIP ou encore renforcement du suivi médical des professionnels. Nous détaillerons plus spécifiquement les actions de sensibilisation et de formation afin de proposer la création d'un module de formation en réalité virtuelle à 360° permettant

de former de manière homogène l'ensemble des professionnels impliqués en CHIP au risque de contamination chimique.

1.1 Les différentes catégories de barrières

Parmi les barrières envisagées, trois catégories peuvent être identifiées, bien souvent de manière complémentaire (figure 17) [267] :

Les barrières de prévention : elles empêchent la survenue de l'erreur et de l'accident.

Exemples dans le cas de la CHIP : la check-list permet d'identifier l'absence de réception de la poche de chimiothérapie pour le patient lors de la préparation de l'étape de CHIP ou encore de s'assurer que l'ensemble des éléments de protection sont mis en œuvre avant de démarrer la procédure.

Les barrières de récupération : elles permettent de récupérer une erreur qui est en train d'être commise avant que celle-ci n'ait de conséquences. On parlera alors de « presqu'accident ».

Exemples dans le cas de la CHIP : la pose d'une poche de chimiothérapie destinée à un autre patient lors de l'installation du dispositif d'administration, intercepté lors d'un double contrôle par l'IBODE, avant de déclamper la poche ou encore, un système d'alerte du système d'administration en cas de tubulure mal connectée, entraînant un risque de fuite.

Les barrières d'atténuation des effets : l'accident est avéré, mais ses conséquences sont limitées par un système de protection.

Exemples dans le cas de la CHIP : un patient reçoit la mauvaise chimiothérapie : une procédure existe et permet le retrait immédiat de la chimiothérapie, le lavage de la cavité péritonéale, et l'administration d'un éventuel antidote ou encore, la présence d'un kit de prise en charge rapide d'un déversement accidentel de chimiothérapie, permettant une sécurisation rapide de la zone contaminée.

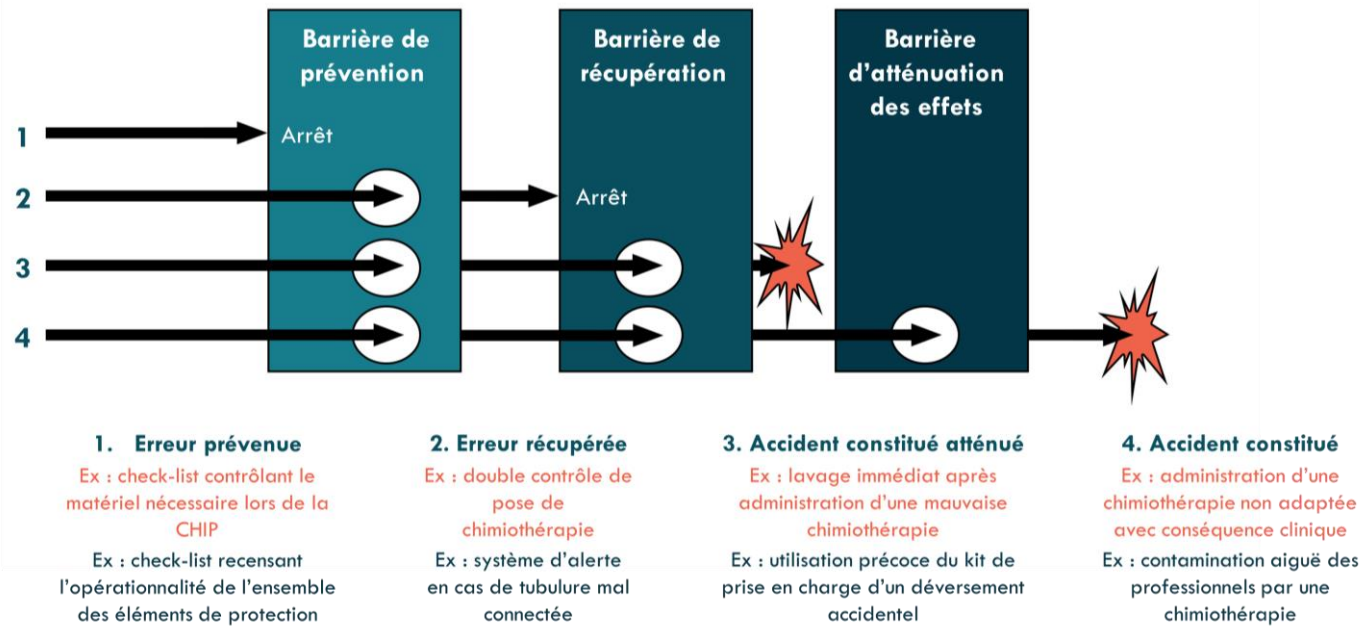

Figure 17 : représentation schématique des barrières de prévention, récupération, atténuation utilisables pour sécuriser l'utilisation des chimiothérapies lors des CHIP d'après le guide « Mettre en œuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé » de la Haute Autorité de Santé (HAS) [267].

1.2 Les outils de la gestion des risques associés aux soins

Les outils de la GDRAS sont nombreux et complémentaires : cartographie des risques, audits, retours d'expériences sous forme de revues de morbidité-mortalité (RMM) ou de comités de retours d'expérience (CREX), suivi renforcé des déclarations d'évènements indésirables, inspections externes, mais également analyse des plaintes ou réclamations des usagers ou des soignants, formations ou toute action entrant dans le cadre de l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) (figure 18). Ces outils permettent ainsi de positionner *a priori* et *a posteriori* des dysfonctionnements et doivent permettre d'identifier les barrières les plus pertinentes, mais également de les faire évoluer, selon le modèle de la roue de Deming [268].

L'identification des actions d'amélioration constitue l'objectif de tous les outils de la GDRAS, et se base sur de nombreux critères : disponibilité en ressources humaines, coût de ces actions, fréquence, gravité et détectabilité des dysfonctionnements ou encore acceptabilité du risque. Des barrières de prévention, de récupération et d'atténuation des effets peuvent ainsi être mises en place.

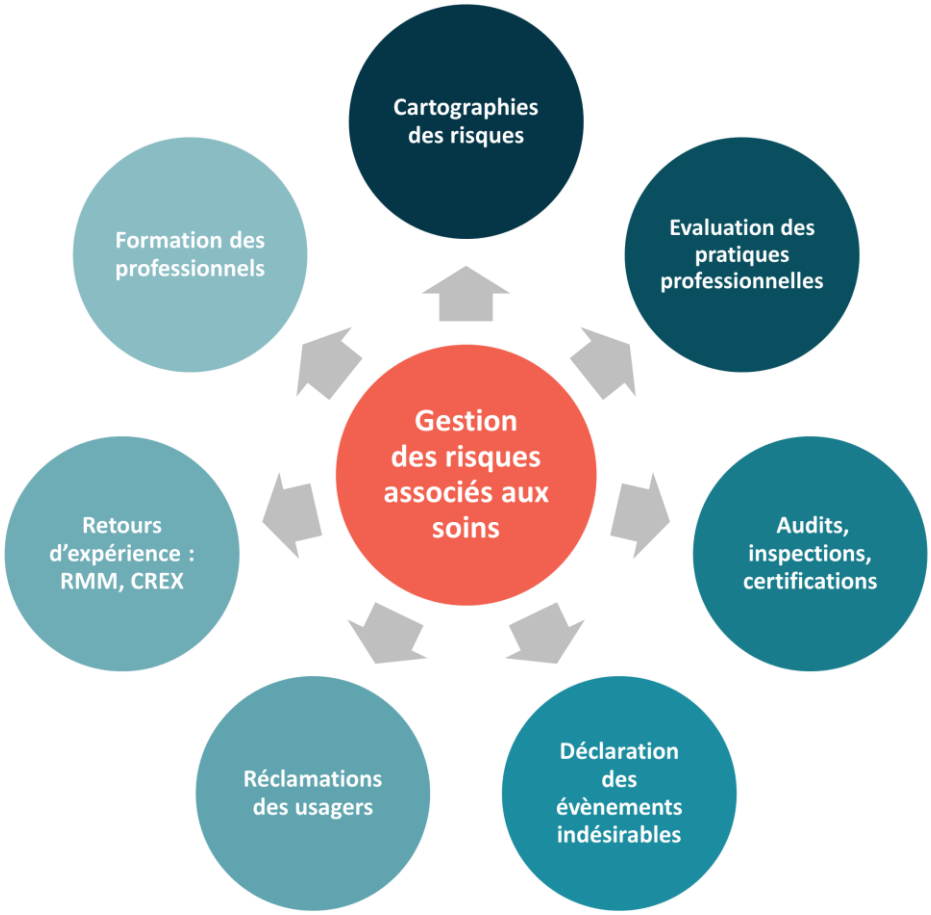

Figure 18 : les principaux outils de la gestion des risques associés aux soins d'après le guide « Mettre en œuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé » de la Haute Autorité de Santé (HAS) [267].

1.3 Place du facteur humain dans la gestion des risques associés aux soins

La politique de GDRAS doit toujours garder comme ligne directrice la place de l'humain : l'erreur est dans 75 % des cas causée par l'humain, mais elle est également évitée, prévenue, récupérée ou atténuée par lui [269]. Ceci s'applique évidemment à la CHIP, faisant majoritairement intervenir l'humain dans le cadre de cette technique chirurgicale. La GDRAS doit donc le cibler directement ou indirectement et développer ainsi à la fois une culture de sécurité des soins et une vision positive de l'erreur : détecter ses propres erreurs et celles des autres, favoriser leur déclaration, contribuer à l'analyse de leurs causes et mettre en place des outils de sécurisation [270]. Différentes études ont ainsi pu montrer que plus la culture sécurité d'une équipe était importante, plus la morbi-mortalité baissait [271,272]. Pour améliorer la culture de sécurité et lutter contre les évènements indésirables associés aux soins, ici spécifiquement la contamination chimique de l'environnement et des soignants, la formation des

professionnels de santé est indispensable. Ces derniers doivent interconnecter connaissances, compétences techniques et non techniques et doivent ainsi se saisir des procédés les plus innovants et les plus performants pour s'exercer au respect des bonnes pratiques de protection et de manipulation des anticancéreux. Parmi ces techniques, la simulation en santé peut être une méthode de choix pour s'exercer et lutter efficacement contre les erreurs.

2. Comment limiter l'exposition lors des CHIP ?

Comme nous l'avons vu dans la première partie de cette thèse, il existe plusieurs mesures de protection individuelle et collective pour réduire l'exposition des soignants à la chimiothérapie pendant la CHIP. À cet égard, des mesures pour minimiser l'exposition et la contamination dans la salle d'opération ont pu être identifiées dans plusieurs publications [23,131,186] ou recommandations [7,17]. Ces stratégies peuvent ainsi être regroupées en sept grands axes de travail (tableau 19) : les organisations de travail, les EPC, les EPI, le bionettoyage et la gestion des déchets, l'optimisation du processus de CHIP, les actions de suivi médical des professionnels de santé, les actions de sensibilisation, formation et habilitation des soignants.

2.1 Optimisation des organisations de travail

2.1.1 Assurer une éviction des professionnels à risque

Certains professionnels doivent éviter toute exposition aux chimiothérapies. L'organisation doit définir l'ensemble des salariés qui ne doivent pas participer aux CHIP. Le personnel qui devrait être exclu de la procédure comprendrait les femmes enceintes ou allaitantes, les femmes ayant des antécédents de grossesse extra-utérine, de mort fœtale *in utero*, de malformations congénitales chez leur(s) enfant(s), les femmes enceintes ou tout professionnel avec un projet de grossesse avancé, les personnes ayant des antécédents de tumeurs solides ou hématologiques, qui ont déjà subi des traitements de chimiothérapie ou de radiothérapie, une immunodépression connue, une allergie aux médicaments cytotoxiques ou une pathologie dermatologique grave.

Tableau 19 : ensemble des sept axes de travail à mettre en œuvre pour maîtriser l'exposition des professionnels aux chimiothérapies lors des CHIP.

Axes de travail
1. Optimisation des organisations de travail
Assurer une éviction des professionnels à risque
Restreindre le nombre et la circulation des professionnels présents
Réaliser un affichage spécifique concernant la procédure de CHIP
Suivre une check-list de suivi de la protection lors de la CHIP
Savoir prendre en charge une exposition accidentelle d'un professionnel
2. Optimisation des EPC
Contrôler la ventilation, l'humidité et l'air conditionné de la salle d'opération
Utiliser l'extracteur de fumées
Utiliser des dispositifs de protection absorbants autour de la zone opératoire
Favoriser l'utilisation de systèmes clos
3. Optimisation des EPI
Porter correctement les gants, masques, lunettes, sur-chaussures et casaques
4. Optimisation du nettoyage et de la gestion des déchets
Nettoyer la salle d'opération selon une procédure adaptée au risque chimique
Détruire les déchets en conteneurs spécifiques
Prévoir un kit de prise en charge d'un déversement de chimiothérapies
5. Optimisation du processus de CHIP
Privilégier l'utilisation de produits dilués préparés en PUI
Réduire le temps de contact avec la chimiothérapie
Augmenter la distance avec la chimiothérapie
Réévaluer le choix et l'intérêt de l'anticancéreux
6. Optimisation du suivi médical des professionnels de santé
Assurer un suivi médical régulier incluant la biométrologie
7. Optimisation des actions de communication, de sensibilisation, de formation et d'habilitation des professionnels intervenant en CHIP
Communiquer et sensibiliser par différents canaux
Former et habiliter avec des outils pédagogiques adaptés

2.1.2 Restreindre le nombre et la circulation des professionnels présents

La première règle organisationnelle consiste à limiter le nombre de professionnels impliqués dans la prise en charge du patient lors de la CHIP et immédiatement après celle-ci, tout en maintenant un effectif suffisant pour une prise en charge optimale et permettant de répondre à une situation d'urgence. Ainsi le chirurgien doit rester présent durant toute la CHIP, comme l'IBODE instrumentiste et l'IADE. *A contrario*, l'IBODE circulante peut par exemple quitter la salle si l'organisation du matériel a été anticipée avant de démarrer la chimiothérapie.

De plus, après avoir limité le personnel dans la salle, il est primordial d'assurer une restriction de la circulation de ce personnel et donc des ouvertures/fermetures intempestives des portes d'accès à la salle d'opération. Des systèmes d'asservissement de portes pourraient être installés, à l'image de ceux utilisés dans les sas d'entrée des UPAC. Ils éviteraient ainsi les ouvertures malvenues en nécessitant une double validation pour autoriser l'ouverture de la porte.

2.1.3 Réaliser un affichage spécifique concernant la procédure de CHIP

Afin d'informer l'ensemble du personnel circulant dans le bloc opératoire qu'une CHIP est en cours, des panneaux devraient être placés systématiquement à l'extérieur de la salle d'opération. Ces panneaux devraient être les plus visibles et identifiables possibles, afin de ne pas porter à confusion, ni risquer de passer inaperçus auprès des professionnels. Il pourrait aussi être envisagé un système lumineux, automatiquement allumé au début de la CHIP et ce jusqu'à la fin de la procédure. Ce type de système est ainsi obligatoire dans les salles équipées d'appareils émettant des rayons X, d'après l'article 16 de la décision n° 2017-DC-0591 [273]. Ce point fait ainsi partie des éléments de contrôle de l'autorité de sûreté nucléaire lors des visites sur site, dans les blocs opératoires.

2.1.4 Suivre une check-list de suivi de la protection lors de la CHIP

Il serait fortement souhaitable que soit formalisée une check-list regroupant tous les éléments de protection à mettre en œuvre avant de démarrer la CHIP. En effet, la check-list « sécurité du patient au bloc opératoire » est un outil simple, facile à mettre en œuvre et dont l'efficacité a été démontrée en terme de morbidité et mortalité au bloc opératoire [274]. La check-list doit faire partie intégrante des différents projets d'établissement visant à promouvoir la culture sécurité. Les évolutions organisationnelles et comportementales doivent se saisir de ces outils simples, dont le mode d'action

repose sur le partage d'informations au sein de l'équipe et sur les vérifications réalisées à chaque étape du processus auquel fait référence la check-list.

Cette check-list permettrait d'éviter l'oubli d'une étape qui peut être cruciale. Elle pourrait inclure les éléments précédemment discutés (éviction et restriction des professionnels, affichage spécifique), mais également l'ensemble des EPC à mettre en œuvre. Il pourrait également y être inclus le contrôle des bonnes pratiques d'habillage et du port des EPI. Elle pourrait être commune à toutes les étapes, depuis l'installation du dispositif de CHIP, jusqu'à la fin du nettoyage de la salle après la CHIP.

Néanmoins, il ne doit pas s'agir d'un remplissage passif, voire *a posteriori* de l'intervention mais d'un **renseignement proactif** réalisé au fur et à mesure de l'intervention de manière partagée par toute l'équipe. Le renseignement de la check-list doit être systématique, simple, rapide, et facilement accessible.

L'archivage de ce document pourrait avoir une valeur médico-légale et serait réalisé selon la procédure en vigueur dans l'établissement, soit dans le dossier patient et/ou au bloc opératoire.

Une version informatisée de la check-list pourrait aussi être envisagée, et intégrée au dossier patient informatisé.

2.1.5 Savoir prendre en charge une exposition accidentelle d'un professionnel

Pour rappel, la contamination de l'équipement ou des vêtements de protection, ou le contact direct avec la peau ou les yeux devraient être traités comme suit :

- retirer immédiatement et précautionneusement les gants ou la blouse contaminés et les éliminer dans un conteneur à déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés (DASRIA),

- nettoyer immédiatement la peau exposée avec de l'eau et du savon, sans additif, sans colorants ni parfums pouvant interagir avec la chimiothérapie,

- si la zone touchée est l'œil : rincer l'œil exposé à l'aide d'une fontaine oculaire ou avec de l'eau ou un collyre isotonique prévu à cet effet pendant au moins 15 minutes et en prenant soin de bien écarter les paupières pour un rinçage optimal,

- adresser ensuite le soignant vers le service de santé au travail et documenter l'exposition dans le dossier médical.

Il apparaît donc indispensable que des zones de prise en charge en urgence des professionnels soient définies, identifiées et connues du personnel réalisant les CHIP afin d'y avoir rapidement accès en cas d'exposition accidentelle. Ces zones doivent être prévues pour mettre facilement à disposition du personnel une douche, un lave-œil et l'ensemble des produits associés nécessaires à une décontamination optimale.

2.2 Optimisation des équipements de protection collective

Concernant les EPC, certains éléments comme la conception, l'entretien et le réglage des flux aérauliques, la nature des matériaux constituant les ZAC pourraient être mieux réévalués à périodicité définie. Une collaboration étroite entre le service biomédical, le service technique, le préventeur des risques et l'encadrement du bloc opératoire doit assurer ces réévaluations régulières. Cependant, cela constitue un chantier très important, qui peut être difficile à entreprendre en dehors d'une refonte totale d'un bloc opératoire. Malgré cela, certains aspects discutés dans cette partie peuvent permettre de dégager de premiers axes de travail, sans attendre une conception de salle avec des EPC spécifiquement adaptés à la CHIP.

2.2.1 Contrôler la ventilation, l'humidité et l'air conditionné de la salle d'opération

La climatisation doit fonctionner tout au long de l'intervention, produisant une surpression plus élevée que celle de la zone environnante, d'environ quelques dizaines de Pascals, la température doit être comprise entre 18 à 26°C et l'humidité de l'air comprise entre 45 à 60 % [275]. Les portes doivent être fermées hermétiquement pendant l'opération.

Des enquêtes menées par les agences de sécurité au travail en Europe et aux États-Unis ont montré qu'il est possible de contrôler la contamination de l'air par la fumée électrochirurgicale en maintenant une bonne ventilation de la salle d'opération et en utilisant un extracteur de fumée à tout moment [192,276]. Le respect de ces mêmes procédures doit permettre de garantir une sécurité lors de l'utilisation de chimiothérapies lors des CHIP.

Les recommandations américaines du NIOSH préconisent une combinaison de ventilation générale de la pièce et de ventilation par aspiration locale comme première ligne de protection pour contrôler la fumée chirurgicale. La ventilation générale doit être équipée d'un filtre à haute efficacité pour les particules de l'air (HEPA) ou équivalent pour piéger les particules [276]. Ces filtres répondent à la

norme NF EN 1822 et permettent une efficacité comprise entre 99,95 % et 99,995 % pour des particules de 100 nm [277].

Les procédures standard de ventilation de la salle d'opération en vigueur pour tout type de chirurgie sont également valables et adéquates dans la salle d'opération dédiée aux CHIP [278]. L'*Association for periOperative Registered Nurses* (AORN) recommande que les échanges d'air des salles d'opération soient maintenus à un minimum de 15 échanges d'air par heure [278]. La norme de ventilation ASHRAE/ASHE (*american society of heating, refrigerating and air-conditioning engineers*) pour les nouvelles constructions d'établissements de santé exige un taux de renouvellement d'air total minimum de 20 échanges par heure [279]. Le volume d'entrée d'air doit être 15 % plus élevé que le débit de sortie et la vitesse de l'air doit être inférieure à 0,3 m/s [23].

Le plafond de la salle devrait être équipé d'un flux laminaire vertical unidirectionnel, en légère surpression afin d'éliminer les éventuelles contaminations vers l'extérieur.

Il est également important de s'assurer que les filtres du système de ventilation générale soient entretenus et changés conformément aux recommandations du fabricant. Des filtres à air saturés ou colmatés nuiront aux échanges d'air de la pièce.

2.2.2 Utiliser l'extracteur de fumées

L'équipement le plus couramment utilisé en association au système d'aéraulique de la salle est un extracteur de fumée, comme nous l'avons vu dans la première partie de la thèse. Bien que leur utilisation soit prévue pour les fumées chirurgicales, qui constituent une problématique universellement répandue dans les blocs opératoires, ces dispositifs permettent de limiter la contamination par les aérosols ou gaz de l'air de la salle [280]. Les aspirations murales ayant une pression d'aspiration beaucoup plus faible que les extracteurs de fumée ne sont pas recommandés [192].

L'extracteur de fumée doit être activé à tout moment lorsque des aérosols ou des vapeurs peuvent être produites. À la fin de la procédure, toutes les tubulures et filtres de cet appareil doivent être considérés comme des DASRIA et être éliminés de manière appropriée. Malgré les fortes incitations à limiter le gaspillage et l'impact environnemental, les systèmes à usage unique (tubulures, filtres) doivent être préférés aux systèmes réutilisables, afin de limiter l'exposition des soignants lors de la préparation du

matériel pour une utilisation ultérieure. Pour les parties réutilisables, celles-ci doivent être bionettoyées correctement afin d'être de nouveau installées avant chaque procédure.

Quel que soit le système utilisé, il doit être régulièrement entretenu, maintenu et évalué pour éviter d'éventuelles fuites [192].

2.2.3 Utiliser des dispositifs de protection absorbants autour de la zone opératoire

Afin de limiter au maximum l'exposition du sol et des matériels, l'utilisation de draps, de tapis, de champs chirurgicaux imperméables, absorbants et jetables doit être favorisée autant que possible. Il n'est pas recommandé d'utiliser de tissu textile, pour des raisons d'exposition possible lors des étapes ultérieures de nettoyage de ces dispositifs. Ces matériels de protection doivent également partir de la table d'opération et du champ opératoire pour aller jusqu'au sol, autour de la table afin d'absorber d'éventuels déversements. L'utilisation de champs opératoires équipés de sacs de recueil peut également constituer une option intéressante afin d'éviter le risque de ruissellement de chimiothérapie en cas de débordement de la cavité abdominale. A noter pour le choix de ces matériels le rôle important du pharmacien hospitalier spécialisé dans les dispositifs médicaux, en collaboration avec le préventeur des risques de l'établissement et l'équipe chirurgicale.

2.2.4 Favoriser l'utilisation de systèmes clos

A partir du moment où l'installation de chimiothérapie a eu lieu, toutes les étapes doivent être pensées afin de confiner au maximum la contamination potentielle, en favorisant l'utilisation de systèmes clos, c'est-à-dire rendant impossible tout contact entre l'intérieur et l'extérieur du dispositif. L'ensemble des tubulures, gaines, dispositifs, jonctions doivent être les plus étanches et résistantes possibles afin de supporter tout type de contrainte : température, pression, arrachement, fuite… Parmi les options techniques permettant de sécuriser les connexions, l'utilisation de systèmes « *luer lock* » doit minimiser le risque de déconnexion. Des systèmes de « sur-verrous » des connexions pourraient également être envisagés afin de renforcer mécaniquement et éviter un desserrage de la connexion, bien que ces dispositifs ne soient pas commercialisés à notre connaissance. Il peut également s'avérer pertinent d'équiper toutes les tubulures de clamps de sécurité en cas de nécessité de stopper en urgence l'administration.

Des capteurs de pression peuvent également être installés au niveau des pompes de la machine, afin d'éviter tout risque en cas d'obstruction d'une tubulure, pouvant entrainer une rupture de connexion ou de tubulure [200].

Le recours aux systèmes clos permet, en fin de procédure, et après rinçage de la cavité abdominale du patient, de recueillir à la fois le bain de chimiothérapie et la totalité du circuit dans un conteneur DASRIA adapté, sans démontage des tubulures, évitant ainsi tout risque de projection ou de contamination.

2.3 Optimisation des équipements de protection individuelle

Comme nous l'avons vu dans la première partie, des EPI doivent être portés lors des CHIP. Nous avons pu présenter leurs caractéristiques, voyons maintenant l'optimisation de leur utilisation. Des **vêtements de protection** doivent être portés pour toutes les procédures impliquant la préparation, l'utilisation et l'élimination des anticancéreux. Tous les professionnels de santé doivent porter des blouses de protection imperméables jetables (de préférence en polypropylène enduit de polyéthylène), fermées sur l'avant, manches longues et poignets fermés [23,281].

Les opérateurs portent des **couvre-chaussures imperméables en polypropylène ou des bottes en PVC/nitrile**.

Des **gants doubles** doivent être portés par tout le personnel de la salle opératoire et pour nettoyer les déversements [23,282]. Des gants en latex non poudrés sont recommandés car la poudre est connue pour absorber les médicaments cytotoxiques et augmenter l'exposition [23,282]. Les gants doivent être changés toutes les 30 minutes lors d'une exposition aux chimiothérapies ou lors d'une contamination accidentelle avérée car ils n'empêchent pas complètement la pénétration de chimiothérapies anticancéreuses lors d'un contact prolongé [82].

Une **protection oculaire** doit être portée comme barrière mécanique contre les aérosols et gouttelettes de chimiothérapies mais aussi pour éviter l'exposition aux fluides corporels, dans le cadre d'un protocole de précaution universel, y compris pour les porteurs de lentilles de contact et de lunettes de vue, comme nous l'avons vu dans la section 6.2 de la première partie [23].

Les **masques chirurgicaux et FFP** créent une barrière qui protège le visage du porteur des grosses gouttelettes, des éclaboussures et des aérosols éventuels de liquides biologiques pendant les procédures chirurgicales. Ainsi, ils sont tous protecteurs contre ces types de contamination [182]. Cependant, les

masques chirurgicaux filtrent généralement les particules jusqu'à une taille d'environ 5 µm, ne se plaquent pas parfaitement sur le visage et permettent ainsi aux contaminants de pénétrer dans les voies respiratoires du soignant par les espaces entre le visage et le masque. L'**optimisation de la protection** lors de la CHIP pourrait donc porter sur l'utilisation privilégiée de masques FFP. Le choix d'un masque FFP3 est cependant discutable compte tenu de l'inconfort respiratoire et de communication qu'il impose. S'il lui est ajouté une cartouche filtrant les gaz, comme cela est réalisé avec la cartouche ABEK, l'inconfort et l'atténuation sonore risquent d'être majorés, mais le soignant est alors protégé des éventuelles fractions gazeuses de chimiothérapies. Il conviendrait ainsi d'avoir des données robustes sur la contamination de l'air par les chimiothérapies lors de la CHIP, ce qui, comme nous l'avons vu dans la première partie de thèse, reste attendu.

Les EPI utilisés sont déjà qualitativement et quantitativement adaptés, changés à fréquence définie, et leur utilisation semble acquise par l'ensemble du personnel. De plus, une **balance entre confort et sécurité** doit être étudiée, afin de ne pas créer de « sur-qualité » ou de transfert de risque. En effet, certains EPI peuvent s'avérer contraignants : blouses spécifiques peuvent ainsi réduire l'amplitude des gestes, entraîner un excès de chaleur ou de transpiration, les lunettes peuvent gêner la vision, ou encore les gants trop épais peuvent réduire les sensations fines des opérateurs. Un impact potentiel des EPI sur la dextérité opératoire peut ainsi majorer les risques pour la sécurité du patient. Il en est de même pour le masque, qui peut induire des difficultés respiratoires et ainsi réduire la concentration des opérateurs, mais également engendrer des difficultés de communication, par atténuation du niveau sonore des échanges oraux. Indifféremment de la catégorie professionnelle, les contraintes et inconforts induits par le port des EPI pourraient être source de non observance du port des EPI. Il semble ainsi indispensable de discuter en équipe le choix des EPI au regard de la sécurité qu'ils apportent, mais aussi des éventuels désagréments et risques associés à leur utilisation.

2.4 Optimisation du nettoyage et de la gestion des déchets

Il est indispensable de suivre les lignes directrices établies par le NIOSH concernant la manipulation des échantillons des patients recevant un médicament cytotoxique ainsi que du matériel utilisé durant la CHIP et des déchets générés durant celle-ci [17]. Ainsi, le respect des bonnes pratiques de protection doit impérativement s'étendre aux professionnels en charge du bionettoyage et de la gestion des déchets. En ce sens, les équipements de protection standard décrits pour la manipulation des chimiothérapies doivent être utilisés [283] : sur-chaussures, gants et blouse et en cas de projection, lunettes de protection et masque.

2.4.1 Nettoyer la salle d'opération selon une procédure adaptée au risque chimique

Il a été montré qu'après le nettoyage, les contaminations sur l'appareil de CHIP et sur le sol persistaient, impliquant une nécessité d'améliorer ce processus et d'assurer une formation des opérateurs pour que celle-ci soit réalisée de manière optimale [87,89]. Cependant, peu de recommandations existent concernant les actions de nettoyage permettant une décontamination chimique des surfaces. Les guides internationaux de manipulation des cytotoxiques donnent néanmoins des indications sur le nettoyage mais ne permettent pas d'établir des procédures validées et efficaces contre l'ensemble des anticancéreux utilisés [9,14,284]. Toutes les solutions de nettoyage bactéricides ne doivent ainsi pas être utilisées pour réaliser une décontamination chimique des zones et matériels, car elles pourraient ne pas inactiver les anticancéreux, être également oxydantes vis-à-vis du matériel, irritantes pour les professionnels, ou encore favoriser la diffusion de produits de dégradation toxiques, ce qui est par exemple le cas de l'hypochlorite de sodium [231]. Le protocole de nettoyage et de décontamination pourrait ainsi proposer plusieurs passages successifs, avec par exemple de l'eau, un détergent neutre ou encore de l'alcool isopropylique à 70 % [7,209,231]. L'action mécanique étant importante dans les processus de décontamination chimique afin de séquestrer les anticancéreux dans des lingettes à usage unique appropriées, les protocoles doivent préciser la nécessité que les professionnels réalisent précisément, méthodiquement et selon des durées adaptées le nettoyage avec des lingettes.

Il est important que le protocole de nettoyage précise l'ordre des séquences de nettoyage : des zones les plus « propres » vers les zones les plus « sales », en insistant notamment sur les zones les plus à risque. Le changement du matériel utilisé pour le nettoyage doit également être réalisé entre les différentes zones. Pour ce cela, un lien étroit doit exister avec les campagnes de prélèvements environnementaux, visant à cartographier les zones les plus à risque de contamination.

2.4.2 Détruire les déchets en conteneurs spécifiques

Tout liquide biologique, échantillon de sang, échantillon de tissu, champ, blouse, tube en plastique, doit être manipulé comme une matière biologique dangereuse car potentiellement contaminé par des chimiothérapies. Les liquides organiques sont considérés comme contaminés pendant 48 heures après la dernière administration de chimiothérapie et la contamination peut parfois durer 72 heures [285]. Il faut également tenir compte du fait que ces données sont valables quand les chimiothérapies sont présentes *in vivo*, mais qu'en dehors de l'organisme, n'étant plus métabolisées, ces chimiothérapies ne sont plus « détoxifiées » et peuvent ainsi rester dangereuses sur des durées bien plus importantes que 3

à 4 demi-vies de l'anticancéreux. En ce sens, des étiquettes indiquant « médicaments cytotoxiques » devraient être utilisées pour marquer chaque échantillon, spécimen ou poubelle contaminés [23].

Des conteneurs rigides étanches étiquetés « médicaments cytotoxiques » doivent être utilisés pour chaque matériau ou fluide corporel à jeter pendant ou après la CHIP. Ils doivent être manipulés au minimum et avec précaution puis fermés et évacués lorsqu'ils sont à moitié pleins, par une filière spécifique dédiée et identifiée.

2.4.3 Prévoir un kit de prise en charge d'un déversement de chimiothérapies

Les kits de prise en charge d'un déversement de chimiothérapies, clairement étiquetés, doivent être conservés dans ou à proximité des zones d'utilisation des chimiothérapies. Les fiches signalétiques comprennent des sections sur les procédures d'urgence, y compris concernant les équipements de protection individuelle appropriés. L'*American Society of Health-system Pharmacists* (ASHP) recommande que les kits comprennent : des lunettes anti-éclaboussures chimiques, deux paires de gants (favoriser le néoprène), une blouse à faible perméabilité, deux compresses absorbantes, des coussins absorbants, un conteneur DASRIA, une pince pour recueillir les fragments de verre et deux grands sacs à déchets pour les médicaments cytotoxiques [14].

2.5 Optimisation du processus de CHIP

L'optimisation du processus de CHIP en terme de sécurité des professionnels pourrait aussi passer par plusieurs aspects, concernant à la fois les chimiothérapies utilisées, le temps et les distances à respecter par rapport à ces chimiothérapies.

2.5.1 Privilégier l'utilisation de produits dilués préparés en PUI

Conformément aux recommandations de centralisation des préparations de chimiothérapies, l'ensemble des chimiothérapies utilisées en établissements de santé sont préparées en UPAC, y compris celles utilisées lors des CHIP [54]. Ces produits préparés présent déjà l'avantage d'être dilués, et limitent ainsi le risque de contamination en cas de fuite accidentelle. Pendant la CHIP, la chimiothérapie est à nouveau diluée et les doses absolues de médicaments sont de l'ordre du microgramme, de sorte qu'il est hautement improbable d'avoir un déversement majeur : moins de 5 g

ou 5 mL de médicament cytotoxique non dilué, selon les quantités définies par l'*occupational safety and health administration* (OSHA) [286].

2.5.2 Réduire le temps de contact avec la chimiothérapie

Il pourrait être défini une stratégie de réduction du temps de contact avec le produit dangereux, en essayant de limiter la durée totale d'exposition d'un soignant sur une période de temps définie, à l'image de la radioprotection dont les règles élémentaires aujourd'hui acquises sont de limiter la distance avec le produit, mais également la durée de contact.

Concernant la durée spécifique de chaque CHIP, une stratégie comme celle-ci impliquerait une durée d'administration raccourcie des chimiothérapies, qui viendrait remettre en question les protocoles établis, nécessitant de nouvelles études, ce qui semble complexe. Après la phase de CHIP, une contamination résiduelle étant probable, il pourrait aussi être envisagé de réduire cette période. Cependant, elle est déjà rythmée par différentes anastomoses chirurgicales et ne semble pas permettre, en première approche, de gagner du temps. Enfin, il semble difficile de gagner du temps lors des étapes de pose et de dépose du système d'irrigation de chimiothérapie et de gestion des excrétas, déjà optimisées.

2.5.3 Augmenter la distance avec la chimiothérapie

A l'image là encore de la radioprotection et plus récemment des démarches mises en place pour l'activité de PIPAC, il pourrait être défini une stratégie de distanciation avec le produit dangereux [190,287]. Durant la PIPAC, l'administration de la chimiothérapie sous forme d'aérosol, sans nécessité de brassage mécanique du bain de chimiothérapie, rend plus facilement réalisable la sortie des opérateurs de la salle.

Pour la CHIP, la stratégie consistant à augmenter la distance entre l'opérateur et la chimiothérapie est complexe. La première option, consistant à éloigner physiquement les opérateurs n'est possible que pour un nombre limité de protagonistes du bloc. Le chirurgien et l'aide opératoire doivent rester à proximité immédiate du champ opératoire pour assurer un contrôle de l'administration de la chimiothérapie, assurer sa répartition homogène, et contrôler le bon déroulement des opérations. Les autres opérateurs (IBODE circulante, MAR, IADE) peuvent bien souvent quitter la salle voire rester à distance du champ opératoire si nécessaire

La réduction du risque de contamination lors des CHIP peut aussi passer par l'utilisation de techniques opératoires adaptées, afin d'ajouter des barrières physiques, entrainant des effets comparables à la distanciation physique du produit, tout en restant proche du champ opératoire.

Technique semi-fermée

Il est envisageable d'augmenter la distance entre l'opérateur et le produit en ajoutant des barrières physiques. Pour cela, des systèmes de protection existent, mais sont contraignants à installer et exposent malgré tout à un risque de mauvaises manipulations, de fuites ou de projections, comme nous l'avons vu dans la section 6.1 de la première partie [189].

Technique fermée

La technique fermée est également une méthode utilisée pour réaliser les CHIP, mais, comme nous l'avons discuté dans les sections 3.4 et 3.5 de la première partie de cette thèse, elle n'est pas utilisée préférentiellement en France et les recommandations ne vont pas dans le sens d'une utilisation de cette technique par rapport à l'efficacité de la CHIP.

Les avantages de la technique fermée comprennent cependant :

- une meilleure capacité à atteindre et à maintenir rapidement une hyperthermie grâce à une moindre perte de chaleur par rapport à un système ouvert,

- une pression abdominale plus élevée obtenue pendant la perfusion, qui peut faciliter la pénétration tissulaire de la chimiothérapie [288],

- un moindre contact avec la chimiothérapie pour les professionnels.

En effet, le seul moyen d'exposition est une fuite à travers la plaie chirurgicale ou les plaies du cathéter.

Les inconvénients de la technique fermée sont principalement :

- une absence de répartition uniforme de la chaleur et de la chimiothérapie,

- un plus grand volume de perfusat généralement nécessaire pour établir le circuit par rapport à la technique ouverte.

Vers une utilisation unique de la technique fermée ?

Malgré des risques d'exposition qui semblent plus faibles avec la technique fermée, il n'est aujourd'hui pas admis de privilégier préférentiellement les techniques fermées par rapport aux techniques ouvertes. En effet, aucune comparaison prospective contrôlée à grande échelle des techniques de CHIP n'a été effectuée à ce jour [131]. Elias *et al.* ont réalisé un essai dans lequel ils ont testé successivement sept procédures de CHIP [289]. Les auteurs ont conclu que la technique ouverte était supérieure en terme de faisabilité technique, d'homogénéité thermique et de distribution du bain de chimiothérapie. Ortega-Deballon *et al.* ont publié une étude expérimentale comparative chez le porc, concluant que l'hyperthermie intrapéritonéale peut être obtenue avec les deux techniques et que la technique ouverte impliquait un passage systémique et une pénétration tissulaire abdominale plus élevés de la chimiothérapie (oxaliplatine) que dans la technique fermée [290]. Le groupe d'experts réuni pour la conférence de consensus de 2006 à Milan a conclu qu'il n'y avait aucune preuve établissant la supériorité d'une méthode sur les autres incluant la morbidité, la mortalité et la sécurité des soignants [291].

Dans l'attente d'éventuelles données nouvelles, il est ainsi possible d'utiliser l'une ou l'autre des techniques et il semble donc impossible d'imposer aux équipes l'utilisation de la technique fermée. De plus, celle-ci ne pouvant écarter tout risque de contamination, il convient malgré tout d'assurer une stratégie des risques efficace.

2.5.4 Réévaluer le choix et l'intérêt de l'anticancéreux

Compte tenu des données de morbi-mortalité publiées en 2019 grâce à l'essai clinique contrôlé randomisé PRODIGE 7 montrant, sur plus de 250 patients, que la CHIP pourrait ne pas avoir montré de gains de survie, certains auteurs remettent en question la durée du traitement par chimiothérapie, notamment par l'oxaliplatine [102,103,292]. En effet, les solutions contenant de l'oxaliplatine utilisées pendant le traitement du patient par CHIP ont montré de manière inattendue une faible cytotoxicité dans un test cellulaire de cytotoxicité *ex vivo*. Loffler *et al.* rapportent que la cytotoxicité de l'oxaliplatine pourrait être améliorée en prolongeant l'exposition au médicament à une heure. En effet, des concentrations identiques à celles utilisées cliniquement, conjuguées à une hyperthermie (42°C) pendant 30 minutes, se sont révélées inefficaces selon des tests cellulaires de cytotoxicité *in vitro*. Les résultats ont été vérifiés sur deux lignées cellulaires différentes. L'épaisseur de la couche cellulaire

exposée a été identifiée comme un facteur limitant, nécessitant au moins 100 µm de profondeur de pénétration pour que le modèle utilisé montre une efficacité de la chimiothérapie.

Ces résultats peuvent être rapprochés de ceux de Ubink *et al*., montrant que l'oxaliplatine nécessite des concentrations importantes pour obtenir une concentration inhibitrice médiane (IC50), concentrations plus importantes que celles utilisées en clinique [293]. Il a également été montré qu'une bithérapie permet d'utiliser des concentrations plus faibles pour obtenir l'IC50 qu'en cas de monothérapie. Ainsi, la possibilité d'utiliser une bi-, voire une tri- ou quadrithérapie pourrait permettre une réduction de l'ensemble des concentrations de chimiothérapies utilisées.

Un autre axe de réflexion pourrait être envisagé grâce à la démonstration que l'utilisation d'un inhibiteur de tyrosine kinase, le VE-821, permet de réduire les concentrations nécessaires d'oxaliplatine pour obtenir l'IC50 par rapport à l'oxaliplatine en monothérapie [293]. Ainsi, cette stratégie permettrait de réduire l'exposition aux chimiothérapies conventionnelles.

2.6 Le suivi médical des professionnels de santé

Comme nous l'avons vu dans la section 6.3 de la première partie de cette thèse, un suivi médical régulier doit être effectué pour les professionnels de santé impliqués dans les CHIP [283]. Au vu des résultats de contamination rapportés dans la deuxième partie, ce suivi devrait impérativement être effectué tous les 6 à 12 mois, en collectant des informations sur la fréquence d'exposition aux anticancéreux, tout incident (par exemple un contact avec la peau) au cours de la CHIP, de nouveaux symptômes (en particulier au niveau de la peau, des muqueuses ou du tube digestif) et comparé aux valeurs de contamination sanguine retrouvées. Néanmoins, l'interprétation de ces symptômes au regard de l'exposition devra être guidée par la présence de données biologiques. Des analyses de sang, incluant *a minima* une NFS et les principales données de biochimie, doivent être effectuées [17,209] mais il semble surtout impératif de doser régulièrement les anticancéreux utilisés.

L'intervalle entre les examens pourrait être fonction de la fréquence et de la durée d'exposition, et éventuellement de l'âge du professionnel de santé, ainsi que d'autres facteurs jugés importants par le médecin du travail et le chirurgien, guidé par ses antécédents.

Après avoir pris en compte tous les antécédents, les données cliniques et biologiques pertinentes, une évaluation individualisée et des instructions de suivi devraient être fournies au professionnel : renforcement des mesures de protection allant jusqu'à une éventuelle éviction temporaire du processus

si des signes d'alerte sont identifiés. Il serait ainsi attendu de pouvoir identifier et définir des seuils d'alerte, permettant au médecin du travail de classifier l'exposition et l'impact de celle-ci sur le soignant.

2.7 Optimisation des actions de communication, de sensibilisation, de formation et d'habilitation des professionnels intervenant en CHIP

Comme l'a notamment montré une vaste enquête menée aux Etats-Unis en 2011 par le NIOSH auprès de 2 000 professionnels de santé en contact avec des agents chimiques, dont les chimiothérapies, tous services de soins confondus, la culture de protection du soignant n'est pas systématiquement acquise [81]. Bien que ces résultats ne concernent pas spécifiquement la CHIP, ils montrent cependant que bon nombre de professionnels sous-estiment les risques liés à la manipulation de ces médicaments et ne respectent pas les mesures de sécurité recommandées. Ainsi, 80 % des répondants ne portent pas systématiquement deux paires de gants de chimiothérapie et 15 % n'en portent pas du tout, alors qu'il s'agit des recommandations américaines en vigueur. D'autres chiffres sont évocateurs de ce manque de connaissance du risque : un peu moins de la moitié des soignants ne porte pas systématiquement de blouses spécifiques non absorbantes et environ 10 % des professionnels ramènent à leur domicile des vêtements de travail potentiellement contaminés [227,228].

La méconnaissance, la connaissance partielle ou erronée des opérateurs peuvent être le risque le plus dangereux pour la santé des professionnels au bloc opératoire. D'un point de vue comportemental, il est admis que même avec une éducation appropriée, c'est l'individu qui, au final, adhérera ou non aux mesures d'autoprotection, influencé par sa perception des risques pris, de la gravité perçue, des avantages, des inconvénients et de l'efficacité des barrières utilisées. Des phénomènes de **dissonance cognitive** peuvent empêcher les professionnels de santé de croire qu'ils tomberont malades à la suite d'expositions dangereuses. Pour cela, ils doivent impérativement avoir conscience de la dangerosité des chimiothérapies et des risques pris en cas de comportement inadapté.

Une **éducation appropriée** des professionnels participant à la CHIP constitue donc un premier facteur de sécurité obligatoire qui doit être respecté par tout le personnel impliqué dans la procédure [23]. Le chirurgien, responsable de la technique opératoire, en collaboration avec un pharmacien, le responsable du système de management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse (RSMQ PECM), le gestionnaire des risques, le préventeur des risques et la santé au travail doivent mettre en œuvre tous

les éléments de sensibilisation, formation et habilitation nécessaires pour la sécurité de tous les intervenants.

La formation est d'autant plus importante à mettre en œuvre ou réadapter qu'en s'intéressant spécifiquement aux infirmières, pharmaciens et préparateurs en pharmacie aux Etats-Unis, environ la moitié des 400 participants a déclaré ne pas avoir reçu de formation sur la manipulation sécurisée des chimiothérapies au cours des 12 derniers mois et signalent un manque de formation aux risques liés aux anticancéreux et aux bonnes pratiques à mettre en œuvre [228]. Les participants ont indiqué que la forme la plus courante d'apprentissage qu'ils suivaient était les instructions de manipulation reçues directement sur leur poste de travail. Ce manque de format pédagogique pertinent et dont l'efficacité doit être évaluée est préoccupant et souligne la nécessité d'un programme de formation complet, établi de façon multidisciplinaire avec des revues d'équipe*, a minima* annuellement.

Communication et sensibilisation

La communication et la sensibilisation doivent passer par différents canaux : affichage temporaire et permanent, points spécifiques ou rappels lors de réunions ou staffs.

Les affichages doivent ainsi rappeler les risques CMR, les bonnes pratiques liées au bon fonctionnement des EPC et des règles d'utilisation des EPI. Ils doivent être pensés afin d'être **visuels, faire ressortir les messages clés et si possible être renouvelés régulièrement** (fond et forme) : à défaut, ils risqueraient de devenir invisibles aux yeux des professionnels.

Dans ce cadre, des informations régulières, notamment au sujet des campagnes de prélèvements, devraient être facilement accessibles. Ces données pourraient ainsi intégrer un tableau de bord de suivi de la contamination au sein du bloc opératoire.

Formation et habilitation

Les compétences d'un professionnel de santé passent par [294] :

- le **savoir =** connaissances acquises *via* l'enseignement théorique,
- le **savoir-faire =** compétences techniques,
- le **savoir-être** = compétences non techniques reflétant le comportement et l'attitude.

Le programme éducatif en CHIP doit couvrir les grandes étapes de la technique chirurgicale afin de comprendre l'intérêt de la chimiothérapie, la perfusion de chimiothérapie intrapéritonéale, les médicaments cytotoxiques utilisés, les effets de l'hyperthermie sur ces médicaments et sur le patient, ainsi que les indications, la justification et les résultats de la procédure.

Ensuite, les professionnels doivent être formés sur les voies et les risques d'exposition professionnelle à faible dose aux médicaments cytotoxiques.

En dernier lieu, il est indispensable de former le personnel à la manière d'éviter ces risques et à l'exécution d'une procédure efficace et sûre pour le patient comme pour le soignant. Dans la formation, une place importante doit être faite aux EPI, aux EPC et au suivi médical. Afin de sensibiliser les soignants à la nécessité du suivi de l'exposition et de la contamination et de tendre vers des valeurs les plus faibles possibles, des prélèvements, environnementaux et biologiques, doivent être systématiquement associés à cette formation : la connaissance des niveaux de contamination retrouvés doit permettre aux soignants de se fixer l'objectif de réduire ces niveaux, selon la règle ALARA.

Un bilan préalable des connaissances/compétences pourrait être nécessaire afin d'évaluer le niveau de maîtrise du professionnel et adapter le programme de formation à ses besoins et attentes, d'autant que son risque d'exposition sera dépendant de son statut : chirurgien, interne, IBODE, MAR, IADE, ASH.

Une formation initiale, type « formation à la prise de poste » pourrait alors se présenter sous la forme d'un programme adapté aux connaissances/compétences de l'apprenant et associant de la théorie (savoir) et de la pratique (savoir-faire) complétées par des mises en situation visant à développer l'apprentissage du savoir-être face à un risque de contamination aiguë par exemple (figure 19).

La formation pourrait ensuite comprendre une étape d'habilitation, visant à autoriser un soignant à participer à la CHIP. Cette étape intéresserait à la fois le chirurgien et l'aide opératoire, qui sont les plus en contact des chimiothérapies, mais également les IBODE, les IADE et le MAR. Les aides-soignants et ASH devraient également bénéficier de cette habilitation pour assurer la prise en charge du patient post-CHIP, et prendre en charge les aspects de nettoyage et de gestion des déchets. Quel que soit le profil des soignants, l'habilitation passerait par l'évaluation de son aptitude à travailler de manière autonome et sécurisée en respectant l'ensemble des règles de protection définies dans le cadre de la formation initiale.

La formation initiale pourrait être complétée par le suivi d'une formation régulière par le soignant, la participation à une EPP ou toute autre action validée en lien avec la protection du soignant lors des

CHIP et pouvant entrer dans le cadre de la formation continue, mais aussi du développement professionnel continu (DPC).

Enfin, il semble aujourd'hui indispensable que tout professionnel ne soit pas habilité « à vie », mais doive être cycliquement réhabilité, comme cela est le cas pour certaines fonctions de l'aéronautique : pilotes ou inspecteurs par exemple. Il pourrait ainsi être envisagé de définir une périodicité pour réhabiliter ces professionnels et cette rythmicité pourrait dépendre du volume d'activité réalisé mais également des données médicales collectées par le service de santé au travail.

Figure 19 : représentation des quatre étapes fondamentales d'un modèle de formation/habilitation.

Compte tenu de ces éléments, et face à l'absence de formation spécifique proposée au niveau national concernant la protection des soignants exposés aux chimiothérapies lors des CHIP, il semblerait intéressant de pouvoir proposer un modèle de format pédagogique qui pourrait non seulement servir à l'équipe locale du CLCC de Caen mais aussi à l'ensemble des équipes chirurgicales françaises réalisant des CHIP.

3. Création d'un module de formation en réalité virtuelle à 360° sur les risques liés aux chimiothérapies en CHIP

Dans la suite du travail précédent mené sur l'évaluation de la contamination des professionnels de santé par les anticancéreux, la mise en place d'un programme de formation semble logique afin de toucher l'ensemble des professionnels impliqués lors de la CHIP. Afin que ce programme puisse être à la fois facilement accessible, universel et pédagogiquement pertinent, il semble intéressant de pouvoir se saisir d'un format aujourd'hui incontournable dans le domaine de la formation : la simulation en santé. Nous reviendrons d'abord sur l'intérêt de la simulation dans l'offre de formation et en particulier la simulation numérique. Ensuite, nous développerons la méthodologie nécessaire

pour pouvoir créer et mettre en œuvre une formation par la simulation numérique en réalité virtuelle à 360° sur les risques de contamination aux chimiothérapies en CHIP et le respect des bonnes pratiques de protection. Comme nous le verrons par la suite, la réalité virtuelle à 360° offre aux apprenants la possibilité d'être immergés rapidement et facilement dans un environnement ultra-réaliste. Grâce à cette technologie, le soignant est d'emblée en condition d'exercice professionnel et peut ainsi réaliser sa formation dans un contexte très proche de celui qu'il connait au quotidien, mais sans risque de contamination, et sans risque pour le patient.

3.1 La simulation en santé

3.1.1 Définition

En 2009, le congrès Américain a défini la simulation en santé comme « l'utilisation d'un matériel (comme un mannequin ou un simulateur procédural), de la réalité virtuelle ou d'un patient standardisé, pour reproduire des situations ou des environnements de soins, dans le but d'enseigner des procédures diagnostiques et thérapeutiques et de répéter des processus, des concepts médicaux ou des prises de décision par un professionnel de santé ou une équipe de professionnels » [295]. Cette définition a été reprise par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2012 dans son rapport sur les pratiques de simulation en santé [296].

3.1.2 Champs d'application

La médecine n'est pas le premier secteur à bénéficier de formations par la simulation. Elle suit en cela les industries nucléaire ou aéronautique, à activités hautement sécurisées grâce à des systèmes qualité et sécurité qui ont été particulièrement développés [296,297].

Cependant, les formations en santé nécessitent le plus souvent des effectifs plus importants pour prendre en compte le temps de formation et d'apprentissage avec une utilisation des techniques de simulation souvent obligatoire [296,298].

La France a suivi depuis une dizaine d'années des pays pionniers comme les USA, l'Espagne ou les pays scandinaves [296]. Les autorités de santé ont en effet pris en compte la simulation en santé pour la formation des professionnels, dans le cadre du DPC, ou de la prévention des risques associés aux soins [299] : la simulation constitue ainsi l'axe 4 du programme national pour la sécurité des

patients (PNSP) depuis 2013 [300]. La HAS a fait paraître en 2012 un guide de bonnes pratiques pour la simulation en santé, puis en 2015 pour l'évaluation des infrastructures de simulation et enfin, en 2019, sur la place de la simulation dans la gestion des risques en établissements de santé, montrant ainsi l'intérêt de ces nouvelles techniques de formation [301–303].

3.1.3 Le format type

La simulation en santé s'organise schématiquement en quatre étapes (figure 20) :

Figure 20 : le format classique de la simulation en santé.

Avant la séance de simulation a lieu un briefing avec plusieurs objectifs : explication du déroulement de la session, des objectifs pédagogiques et/ou d'apprentissage et des principes de confidentialité [301]. Il est ainsi admis que les formateurs insistent sur le fait que « **le simulateur n'est pas un humiliateur** », rassurant ainsi l'apprenant qui va trouver dans la simulation un environnement favorable à l'apprentissage.

Bien que de très nombreuses situations puissent être proposées comme séance de simulation (voir ci-après section 3.1.4), tous les formats présentent des similitudes [304]. Les apprenants sont placés dans un environnement de soins simulé et vont devoir réaliser une ou plusieurs séquences, mimant la prise en charge d'un patient, ou tout autre processus classiquement réalisé en établissement de soins, pouvant ainsi simuler des actes techniques non médicaux ou encore administratifs [303]. Par exemple, dans le cadre de la CHIP, le professionnel va devoir s'équiper des EPI recommandés, l'IBODE et le chirurgien vont devoir installer le dispositif médical de réchauffement et de circulation de chimiothérapie en respectant les règles de contamination, ou encore prendre en charge de manière rapide et sécurisé un déversement de chimiothérapie.

La simulation doit pouvoir prendre en compte les connaissances et les compétences techniques et non techniques des apprenants [301]. Dans le cadre des CHIP, ils doivent ainsi maitriser à la fois la nature des médicaments, pour connaître les équipements adaptés, et savoir faire appel à des compétences non techniques comme la gestion de l'urgence ou la communication sécurisée.

Le format doit être court et ne pas excéder une trentaine de minutes, afin de laisser une place importante au débriefing [301]. L'élément essentiel de cette phase est l'adaptation de la difficulté de la séance à l'apprenant, qui ne doit pas se retrouver en échec à l'issue de la formation, sous peine de faire face à des difficultés psychologiques [296].

Après la phase de simulation, vient l'étape majeure de la simulation : le débriefing [305], ainsi que l'illustre l'expression « **la simulation n'est qu'un prétexte au débriefing** ». Cette phase, au minimum égale à la durée de la mise en situation, s'organise le plus souvent en trois temps : description et réactions (sentiments, faits), analyse puis synthèse.

L'apprenant doit être capable de réaliser une autocritique sur l'action qui vient de se dérouler. En parallèle, il va bénéficier des critiques par les pairs et les formateurs qui vont revenir sur les objectifs pédagogiques, mettre en avant les points positifs observés et lister les acquis et les points à améliorer [301].

L'évaluation, parfois oubliée, permet cependant de faire évoluer l'outil, grâce aux retours des apprenants. Cette évaluation peut être structurée en suivant le modèle à quatre niveaux de Kirkpatrick (figure 21).

Le degré de satisfaction des participants vis à vis du programme de formation constitue le premier niveau, qui par ailleurs ne préfigure pas un apprentissage réussi. Le deuxième niveau évalue l'apprentissage global de l'apprenant. Le troisième niveau évalue les changements d'ordre comportemental dans sa pratique professionnelle. Enfin, le dernier niveau porte sur les résultats organisationnels obtenus, comme un meilleur respect des protocoles, une amélioration de la productivité, une meilleure gestion des évènements indésirables ou bien une réduction de la morbi-mortalité des patients pris en charge.

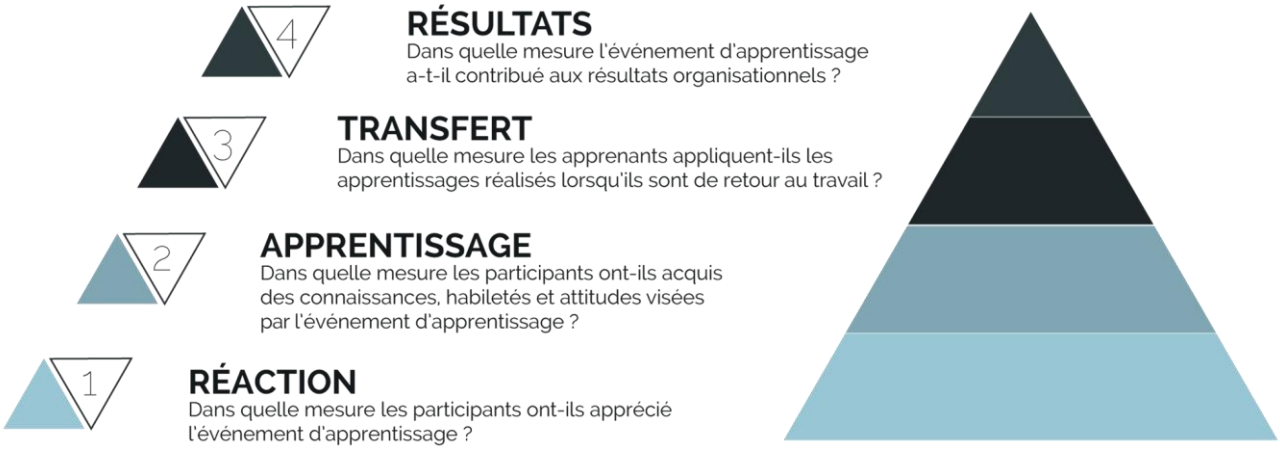

Figure 21 : modèle de Kirkpatrick, basé sur 4 niveaux et permettant l'évaluation d'une formation, modifié d'après D. Kirkpatrick [306].

3.1.4 Différentes techniques de simulation

La simulation en santé regroupe un ensemble très vaste de techniques pouvant être divisées en deux grandes catégories : organique ou non organique [304,307]. La simulation fait ainsi appel, de manière spécifique ou associée, aux humains, aux matériels et au numérique (figure 22).

La simulation organique fait manipuler l'apprenant sur un animal ou un être humain, vivant ou mort, c'est l'exemple de la dissection effectuée par les étudiants en médecine. Par ailleurs, des patients « standardisés » ou « simulés » vont pouvoir jouer le rôle d'un malade à prendre en charge [308].

La simulation non organique peut être synthétique, avec des mannequins ou certaines parties du corps seulement comme la tête, le bassin ou le bras, comme dans les instituts de formation en soins infirmiers (IFSI) pour apprendre les techniques de sondage, de perfusion ou d'intubation [301]. Le dispositif actuellement le plus adapté consiste en la reproduction d'un environnement de soins (locaux et matériels), avec des figurants et un patient standardisé [301]. Il peut ainsi être utilisé une technique hybride combinant un patient simulé et une partie du mannequin (bassin d'accouchement, bras pour perfusion). La simulation non organique comprend également des interfaces électroniques, reproduisant une réalité virtuelle grâce un environnement 3D et permettant par exemple la réalisation de « *serious games* », également appelés jeux sérieux [309].

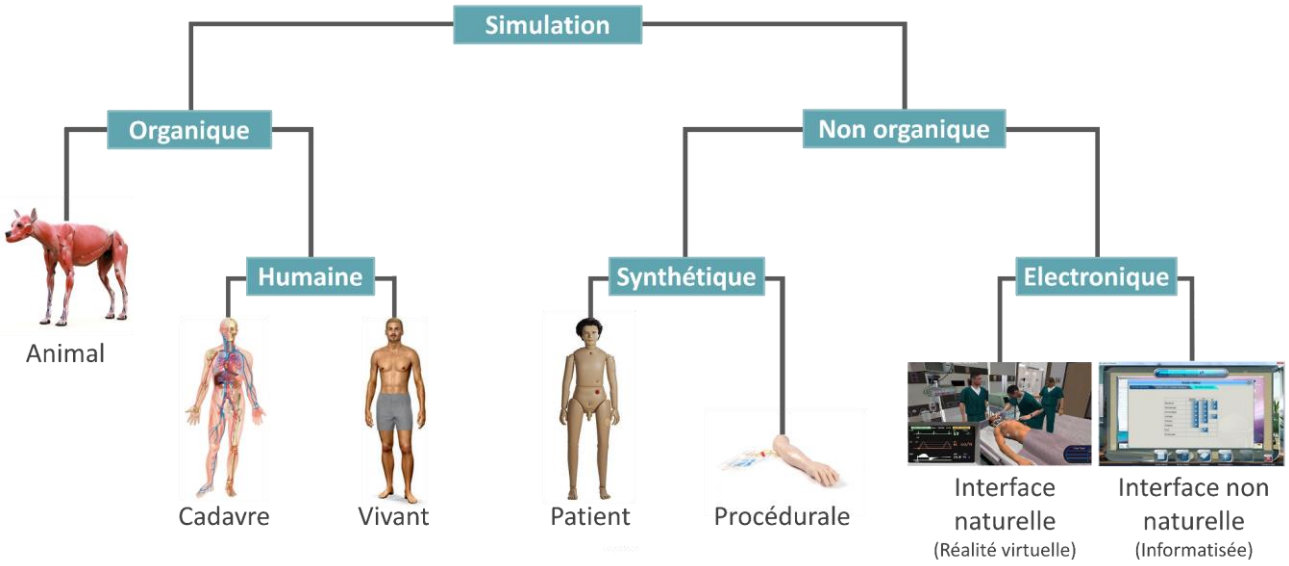

Figure 22 : les différentes techniques de simulation en santé, modifié d'après G. Chiniara [304].

3.1.5 Les enjeux de la simulation

Les enjeux pédagogiques

Grâce à la simulation, l'apprenant doit certes acquérir des connaissances et développer des compétences, mais doit également être capable d'évaluer ses acquis et de faire émerger des axes personnels d'amélioration. Ainsi, la simulation est une méthode de choix à la fois pour la formation initiale et continue. De plus, si l'on considère, comme l'ont rapporté les spécialistes de la méthode que **50 minutes de simulation = 3 heures de cours théorique**, la simulation peut être vue comme un « catalyseur » de la courbe d'apprentissage. En effet, les travaux de Dale [310] rapportent qu'après deux semaines, nous nous souvenons de 10 % de ce que nous avons lu, de 20 % de ce que nous avons entendu et de 90 % de ce que nous avons pratiqué (figure 23).

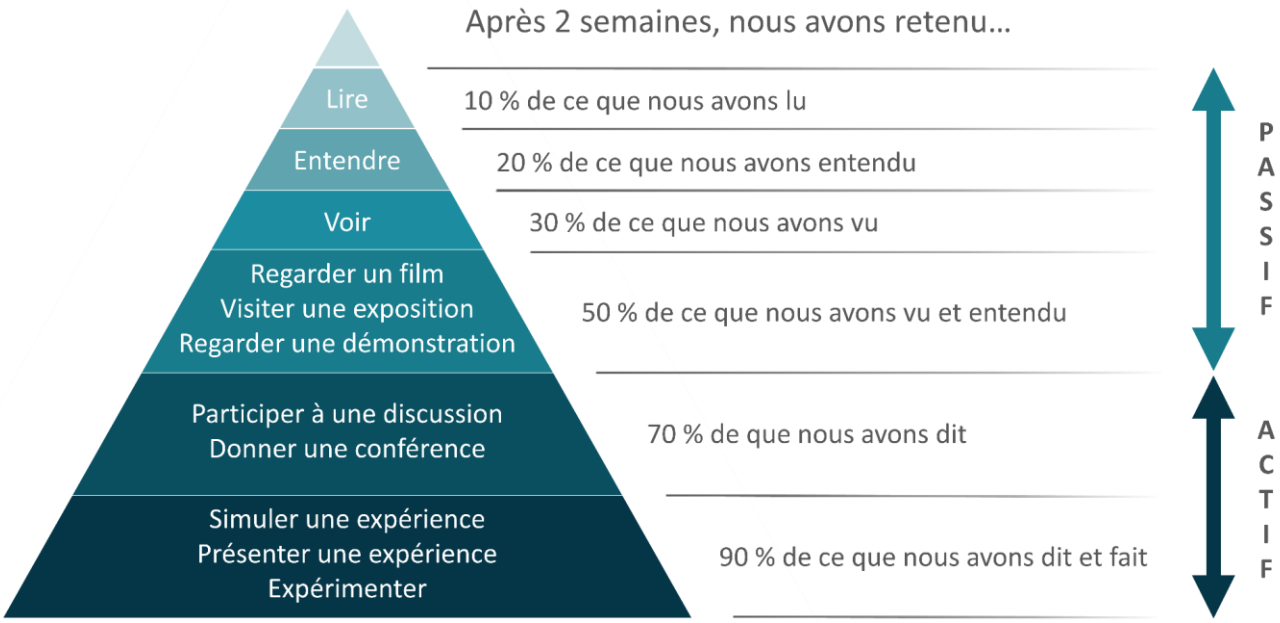

Figure 23 : pyramide d'apprentissage adaptée d'après E. Dale [310].

Les enjeux humains et éthiques

Nous avons vu que les objectifs de la simulation en santé sont d'améliorer la qualité et la sécurité des soins et la performance en équipe [296]. Deux situations doivent ainsi être abordées : celles « à risque pour le patient » mais aussi celles « à risque pour le soignant ». L'exposition aux chimiothérapies lors des CHIP constitue ainsi une thématique de formation intéressante en simulation, combinant les deux types de risques. Pour être complets dans la formation, il est également primordial d'y inclure la reconstitution d'événements indésirables, qui seront discutés et analysés lors du débriefing. De nombreux auteurs ont rapporté le bénéfice de ces techniques de simulation sur l'amélioration de la prise en charge des patients, qui permettent d'apprendre sans risques et de respecter le plus possible l'objectif : « **jamais la première fois sur le patient** » [311,312].

Les enjeux psychologiques

L'apprenant va non seulement améliorer ses compétences techniques, mais la simulation a également pour but de développer les compétences non techniques : résilience, gestion de situation de crise, attitudes et ses comportements. Ces objectifs « psychologiques » ont également pour but d'améliorer le travail en équipe, primordial dans des services de soins [313,314].

3.1.6 Applications de la simulation à la gestion des risques associés aux soins

Les données de la base « REX » de l'accréditation des médecins et celles de l'association de management du risque ALARM (*association of litigation and risk management)*, rapportent que, sur environ 47 000 évènements indésirables déclarés entre 2011 et 2015, 27 % étaient liés à l'équipe et 23 % étaient liées aux tâches à accomplir [315]. Ces évènements indésirables liés aux facteurs humains sont donc évitables grâce à un apprentissage efficace [269]. La simulation en santé ayant prouvé son efficacité pour axer la formation sur le facteur humain, elle doit ainsi constituer le format clé pour un enseignement performant [316].

3.1.7 Pourquoi créer un outil de formation de simulation numérique ?

Aujourd'hui, la formation doit reposer sur un concept de formation mixte, utilisant différentes formes et formats pédagogiques [317]. La dématérialisation de tout ou partie des formations proposées est devenue essentielle (figure 24).

Les tutelles elles aussi recommandent la simulation, format innovant d'apprentissage très apprécié des apprenants grâce aux mises en situation [296], et considérée comme un outil de gestion des risques [303]. Mettre en œuvre dans un établissement de soins ou de formation ce type d'outil permet de bénéficier de l'adhésion de ces tutelles.

Parmi les outils les plus novateurs, le parcours immersif à 360° et plus encore la réalité virtuelle, *virtual reality* (VR) en anglais, sont particulièrement appréciés. Se déplacer dans un environnement hospitalier par un simple clic ou avec un casque de VR intéresse le professionnel de santé, déclenche chez lui une envie de participer à l'exercice proposé et de poursuivre l'expérience. C'est un avantage certain pour la motivation des personnels souvent peu enthousiasmés par la proposition de formations sur la qualité ou la prévention des risques.

Le développement d'une formation en parcours immersif à 360° doit permettre au participant d'être immergé dans un environnement qu'il reconnaît comme réaliste et d'identifier ainsi par exemple des pratiques de soins ou des situations à risque.

Figure 24 : avantages d'une formation par simulation numérique.

L'avenir est dématérialisé et numérique

Le numérique concerne aujourd'hui la vie personnelle, mais également professionnelle de chaque individu : smartphones, ordinateurs ou encore réseaux sociaux [318]. Quels que soient les secteurs, les organisations actuelles sont orientées vers la dématérialisation, l'hyper-connexion numérique, et le « *big data* » [319]. Cette transformation numérique, ou transformation digitale, permet aux entreprises d'intégrer au sein de leurs activités toutes les technologies digitales disponibles [320].

Dans le domaine de la santé se développent la télémédecine, les technologies de l'informations et de la communication (TIC) santé, les applications de santé ou les objets connectés [321]. La e-santé concerne tous les aspects numériques et l'application des technologies de l'information et de la communication à l'ensemble des activités en rapport avec la santé.

Des innovations numériques majeures dans le domaine des sciences médicales sont attendues pour les prochaines années [322] et les méthodes permettant de former les soignants sont elles aussi en pleine révolution, tenant compte des enjeux de demain.

Participer à la transformation de la formation

Aujourd'hui, le format classique de la formation (institution, formateur, apprenant) est en pleine mutation, notamment en liens avec trois phénomènes [323].

La **globalisation et la massification** de l'enseignement dues à l'augmentation du nombre d'étudiants en enseignement supérieur, notamment en santé, participe largement à ce changement [324].

En parallèle, une **concurrence importante entre les structures de formation** est aujourd'hui perceptible, en partie favorisée par les retours d'expérience des étudiants ou les systèmes de certification des formations[325].

La numérisation de l'**accès illimité au « savoir »**, *via* tout type d'appareil informatique, permet à ces structures de proposer des contenus pédagogiques innovants, tout ou partie de leurs enseignements bénéficiant du numérique, favorisant ainsi une image de structure « performante » et tournée vers l'avenir. La **formation en ligne ouverte à tous**, ou *massive open online courses* (MOOC) constitue l'exemple le plus connu : disponible en ligne, elle permet au participant de varier le rythme d'apprentissage, les séquences et les formats [326].

D'autres formats utilisent également plus ou moins le numérique, comme par exemple la **pédagogie inversée** [327] qui permet à l'étudiant d'apprendre en autonomie avec des connaissances secondairement évaluées en présentiel par l'enseignant qui va échanger avec les étudiants et possiblement les évaluer. Il a ainsi pu être identifié plusieurs bénéfices liés à cet apprentissage innovant : intérêt renforcé pour les enseignements, amélioration des relations enseignant-étudiant et au final meilleurs résultats des étudiants [328]. Dans les études médicales, ce format est plutôt intéressant pour les premiers cycles, avec des éléments majoritairement théoriques, assurant à l'étudiant un socle de connaissances.

Les **jeux sérieux**, également appelés *serious game*, entièrement numériques et rappelant le monde des jeux vidéo, permettent de sensibiliser, former et promouvoir en mixant approches pédagogique et ludique [329]. De nombreuses mises en situation sont possibles pour que l'apprenant puisse interagir avec son environnement et répondre à un ou plusieurs objectifs définis. Le développement durable, la culture, le recrutement, la formation professionnelle ou encore la santé sont autant de domaines qui utilisent aujourd'hui ce type de formation [330] qui, là encore, renforce la motivation des apprenants, s'adapte à leur rythme et favorise les interactions [331,332]. En outre, l'apprentissage par essais et erreurs, sans se soucier du regard de l'autre et sans risque pour le patient est particulièrement bien perçu. Dans les études de santé, ce sont les étudiants des deuxièmes et troisièmes cycles qui constituent

la cible prioritaire de jeux sérieux [333]. Des **formes mixtes** sont possibles, associant numérique et présentiel. Plus généralement, tous les professionnels de santé sont susceptibles de recourir à ce format au cours de leur formation initiale et continue.

Le « ***microlearning*** » est une formation courte (de quelques secondes à moins de 15 minutes) qui peut également bénéficier d'outils numériques et est adapté au temps dont dispose l'apprenant et à son rythme d'apprentissage ou son rythme de vie [334].

Améliorer l'accessibilité technique

Il est primordial que ce type d'outils soit facile d'accès [335,336]. Ainsi, alors que les formations en présentiel nécessitent des locaux et du matériel, dans le cas des simulations utilisant le numérique, une simple connexion internet suffit. Le nombre d'ordinateurs, largement présents dans les établissements de santé, permet également de faciliter l'accessibilité à ces formations

En outre, la navigation sur différents supports comme l'ordinateur, la tablette ou le smartphone permet l'utilisation de ces outils, sans avoir besoin de posséder des compétences particulières ou la maîtrise de la technologie numérique. Néanmoins, cette prise en main sera vraisemblablement plus aisée par les plus jeunes générations.

Améliorer l'accessibilité intellectuelle

Le scénario, accessible au plus grand nombre, doit être élaboré par un groupe pluridisciplinaire, car chaque catégorie de professionnels de santé peut avoir un point de vue différent sur un même processus. Le fait de pouvoir faire intervenir des professionnels issus de structures de santé de nature et de taille différentes (centres hospitaliers universitaires et généraux, cliniques privées et CLCC réalisant des CHIP) est aussi souhaitable. Les recommandations validées par toute la communauté de la spécialité concernée doivent également servir de base au scénario [325]. Ces conditions vont permettre la création d'un outil collégialement validé, qui va permettre de pointer des erreurs récurrentes, retrouvées dans différents établissements et dont la maîtrise du risque est primordiale.

Améliorer l'accessibilité temporelle et géographique

Il faut garder à l'esprit que ce type d'outil, grâce à une construction homogène et standardisée, doit pouvoir être utilisé de la même manière en tout point du territoire, quels que soient la profession, l'expérience ou le type d'établissement du public concerné.

De plus, la disponibilité 24h/24 et 7j/7 de ces outils permet d'offrir un accès dans le temps le plus large possible à tous les professionnels intéressés par l'outil [335,336]. La formation, réalisable en autonomie, permet ainsi à l'apprenant une adaptation au temps dont il dispose, à son rythme d'apprentissage et à son mode de vie/travail. L'outil est ainsi disponible sur du temps professionnel, mais également, en cas de besoin, sur du temps personnel, avant ou après le temps de travail.

Améliorer l'accessibilité socio-économique

Les coûts de formation de la simulation classique en santé peuvent s'avérer élevés : locaux et matériel dédiés, équipes spécialisées, figurants dans certains cas entraînant en effet des frais importants [337–339]. En conséquence, l'accès à ces outils de formation est coûteux en formation continue pour l'institution (frais d'installation et de maintien de l'outil, budgets de formation limités, financement des remplacements), mais aussi pour le professionnel qui finance parfois une partie de sa formation.

Le numérique permet de s'affranchir d'une partie des coûts de cette formation. Cependant, les coûts de développement des outils de simulation en santé doivent être pris en compte et peuvent atteindre plusieurs millions d'euros, sur le modèle des jeux vidéo [340]. Sans atteindre ces sommes, les coûts des jeux sérieux en 3D peuvent s'élever à plusieurs dizaines voire centaines de milliers d'euros.

D'autres solutions, comme le parcours immersif à 360°, sont plus abordables, car ne font pas appel à des images de synthèse ou à des animations complexes [341,342]. Dans le cadre de la CHIP, cette technologie permet d'immerger l'apprenant dans le bloc qu'il fréquente au quotidien. Les coûts de création, de l'ordre de quelques milliers d'euros, sont limités aux frais de tournage, de montage, de retouches photos/vidéos et d'intégration à un site internet.

Simplifier la mise en œuvre des outils

En présentiel, nous l'avons évoqué, ces formations sont particulièrement consommatrices en ressources humaines, tout au long du projet : conception, élaboration, temps de formation proprement dit.

Le passage au digital permet une vocation de l'outil au minimum nationale. Aucune logistique n'est à prévoir, si ce n'est la mise à disposition d'ordinateurs connectés à internet. Les principales limites sont néanmoins l'adhésion au scénario choisi et la mise en scène des erreurs, avec des différences dans le scénario proposé avec ce que l'apprenant pourrait réellement mettre en œuvre dans son établissement. Deux possibilités peuvent émerger : mise à disposition d'un outil universel et clé en main ou d'un outil personnalisable qui nécessite alors plus de travail par celui qui le met en œuvre.

Faciliter l'interfaçage avec des plateformes de cours et d'évaluation

Tout outil en ligne a l'avantage de faciliter les interrelations avec d'autres supports pédagogiques : une plateforme d'apprentissage en ligne (LMS - *learning management system*) qui permet à la fois l'accès à des contenus pédagogiques, mais aussi différents outils d'évaluation des connaissances ou encore des liens vers des références bibliographiques [343]. D'autre part, l'enregistrement des données permet une analyse plus rapide de l'impact de la formation et des retours simplifiés aux apprenants : envois automatiques de résultats, de nouveaux contenus ou de fiches de progression.

Se former en toute sécurité

L'intérêt majeur de la simulation est de pouvoir s'exercer selon l'adage « jamais la première fois sur un patient » [296]. Dans le contexte de CHIP, l'adage pourrait être également décliné en « jamais la première fois avec des chimiothérapies ». Cela signifie que le soignant peut se positionner dans un contexte très proche de la réalité, mais sans les contraintes et les risques de celle-ci. Le programme de formation qui pourrait être proposé en réalité virtuelle permettrait de s'affranchir des risques qui pourraient avoir une incidence sur le patient et sur les soignants en cas d'erreur de manipulation entraînant une exposition accidentelle ou une contamination. Il paraît donc ici très adapté d'utiliser la formation numérique avant d'être confronté pour la première fois au bloc de CHIP et à l'ensemble des mesures à mettre en œuvre pour assurer une protection des soignants.

3.1.8 Comment virtualiser la formation sur les risques liés aux chimiothérapies en CHIP ?

Choix de la technologie

De nombreuses technologies ont été développées pour la création d'univers numériques : images de synthèses ou réelles, outils mixtes [330,333]. Plusieurs modes d'utilisation sont également possibles, avec une « vue utilisateur » où l'apprenant se place en observateur de la scène, ou un point de vue « à la première personne » dans lequel l'apprenant incarne son propre personnage, avec une évolution dans l'environnement et un mode ce navigation 2D, 3D ou encore en VR, à l'image des jeux vidéo.

Le choix de la technologie (images de synthèse 3D et parcours immersif à 360°) doit faire intervenir de très nombreux critères : images de synthèse ou images réelles, niveau de réalisme, coût de ces images, niveau d'interactivité. L'outil doit également tenir compte de la possibilité de son utilisation par un maximum de centres, de structures, de générations de professionnels.

La création d'images de synthèse avec un bon niveau de réalisme induit des coûts très élevés [340], comme cela est présenté dans le tableau 20. Cependant, l'aspect 3D permet d'améliorer l'immersion des apprenants, quand un contenu 2D est moins attractif. Le parcours immersif associé à la VR est plus neutre et ne devrait pas subir d'influence générationnelle.

Cependant, rien ne pourra remplacer la mise en situation réelle comme le fait de déambuler dans un vrai bloc opératoire pour assurer une immersivité optimale. En effet, les dispositifs très spécifiques de la CHIP, comme l'extracteur de fumée ou le dispositif d'administration des chimiothérapies sont malgré tout plus faciles à comprendre et maitriser quand ils sont utilisés en « vraie vie ».

Les outils pouvant être utilisés selon différents formats, l'interactivité avec le matériel est plus difficile à comparer. En effet, la simulation procédurale ne reconstituera qu'une partie du processus de soins, alors que la simulation pleine échelle garantira elle une forte interactivité : mannequins, DM, écrans, patient simulé. Le parcours immersif, figé, à la différence des jeux vidéo, ne permet que d'ouvrir et de refermer des points d'intérêt (*point of interest* - POI), sans bénéficier de scénario avec des successions d'actions ayant des conséquences les unes sur les autres.

La simulation permet à plusieurs apprenants de bénéficier de la même situation clinique. Ce caractère collaboratif est un atout indéniable de ce type de formation car le parcours immersif à 360° permet de collaborer si un binôme d'apprenants travaille ensemble selon le schéma « un écran – une main – deux têtes », avec une discussion des erreurs au fur et à mesure de l'évolution dans la situation. Le jeu

sérieux en image de synthèse, lui, correspond plus au schéma « deux écrans – deux mains – deux têtes » favorisant les collaborations classiques des jeux vidéo en réseau.

Que ce soit pour l'outil initial, pour ses évolutions ultérieures ou ses mises à jour, il est plus simple et moins coûteux de réaliser des prises de vues pour un parcours immersif que de créer des images de synthèse. L'outil en parcours immersif permet ainsi d'intégrer facilement de nouvelles prises de vues à l'architecture du site dédié et de reconstruire par exemple un scénario à moindre coût.

Tableau 20 : comparaison de la simulation synthétique, du jeu sérieux en parcours immersif à 360° ou en image de synthèse pour créer un module de formation en réalité virtuelle à 360° sur les risques liés aux chimiothérapies en CHIP.

	Simulation synthétique	Simulation en parcours immersif à 360°	Simulation en image de synthèse
Sensibilisation/formation	+++	+++	+++
Réalisme	+++	+++	+
Immersivité	+++	++	++
Interactivité	+ à +++	+	+++
« Collaborativité »	+++	+ à ++	+ à ++
Evolutivité	++	+++	++
Disponibilité	+	+++	++
Portée/diffusion	+	+++	+++
Matériel nécessaire	++	+	++
Coût initial/évolutions	+ à +++	++	+++

La disponibilité, la diffusion et le matériel nécessaire pour utiliser ces outils sont liés à leur conception et leur architecture informatique : il est ainsi plus simple d'accéder à une page internet que d'installer un logiciel. Il faut également prendre en compte l'environnement des établissements de santé, qui possèdent des ressources informatiques souvent nombreuses, mais peu puissantes, limitant la compatibilité de l'outil avec différents supports et navigateurs. Des cartes graphiques inadaptées peuvent aussi restreindre l'utilisation d'image de synthèse. En résumé, le parcours immersif à 360° va

nécessiter un navigateur internet récent et mis à jour et une connexion suffisante pour un affichage en haute définition.

Il faut également tenir compte du fait que la simulation en image de synthèse 3D consomme des ressources, nécessite des espaces de stockage conséquents et des matériels parfois coûteux, comme les manettes.

Le parcours immersif à 360° semble donc la solution avec un rapport qualité/prix optimal pour créer une formation sur la prévention des risques d'**exposition chimique lors des CHIP.**

Le parcours immersif à 360°

Les visites virtuelles ou parcours immersifs à 360° représentent un mode de découverte numérique d'un environnement réel, largement démocratisé ces dernières années [344].

La personne utilisant ce mode de formation à travers son smartphone, sa tablette ou son ordinateur se voit entièrement immergée dans une photographie panoramique haute définition et peut s'approprier les lieux comme s'il était sur place.

Trois moyens permettent d'interagir avec l'environnement 360° : la souris, les flèches du clavier ou les doigts. Ainsi, le panorama est totalement accessible du sol au plafond et dans certains cas, des liens permettent de passer d'une pièce à l'autre, de zoomer dans l'image ou d'accéder à des divers contenus comme par exemple du texte explicatif, une vidéo ou des quiz.

Le parcours immersif à 360° est construit par un ensemble de photographies prises à l'aide d'un appareil photo spécifique dans un même espace avec un objectif en rotation autour d'un axe fixe, le plus souvent positionné à hauteur du buste humain. Le point de vue, l'horaire et l'éclairage sont des caractéristiques à prendre en compte et les photographies sont assemblées avec un logiciel dédié, imposant le plus souvent le recours à une équipe de production spécialisée.

L'apport de la réalité virtuelle en CHIP

La VR est une technologie qui s'est récemment et rapidement démocratisée, avec l'arrivée en 2014 des premiers casques grand public, et il existe aujourd'hui plus d'une dizaine de modèles disponibles d'un coût variant de quelques euros, comme le pockeyes (figure 25), à plusieurs centaines d'euros.

Cette technologie est largement utilisée dans le monde culturel (visites de musées ou monuments), pour des types de publics variés (visite de locaux, simulation de conduite d'un véhicule…) ou pour des modules de formation dans l'armée ou la santé (formation certes de professionnels de santé, mais aussi de patients à la prise en charge de leur pathologie) [344]. Ainsi, il est probable que les casques deviennent à terme de véritables DM, en appui par exemple des thérapies cognitivo-comportementales [345] ou pour aider à faire face aux situations de handicap [346]. On notera que la première opération chirurgicale au monde assistée par la VR a eu lieu en France en 2017 [347] et que la pharmacie est un secteur intéressé dans le cadre de la sécurisation la prise en charge des patients [348]. Dans le cas de notre travail, la VR va pouvoir compléter le parcours immersif, et permet essentiellement une immersion rapide de l'apprenant dans l'environnement qu'il connait, le bloc opératoire.

Figure 25 : un exemple de casque de réalité virtuelle (POCKEYES®, VRV Prod).

(1) Casque plié. (2) Casque déplié et opérationnel. (3) Utilisation du casque de réalité virtuelle, nécessitant un smartphone gyroscopique.

La navigation dans des environnements virtuels à 360° est possible en utilisant un casque de VR, à condition d'utiliser des prises de vues et un montage spécifiques. Ces deux technologies innovantes doivent ainsi être complémentaires pour la création de cet outil.

Supports d'utilisation

L'utilisation d'un parcours immersif à 360° rend possible la navigation sur ordinateur, tablette et smartphone (Ios et Android). En effet, il est techniquement possible *via* un seul et même site web (dit adaptatif ou *responsive*) d'offrir une consultation confortable sur des supports différents. Le parcours immersif étant par ailleurs peu consommateur en ressources, l'usage n'est pas limité par une technologie récente, un processeur puissant ou un appareillage de dernière génération.

3.2 Création d'une plateforme d'apprentissage 360° sur les risques de contamination chimiques en CHIP

La mise en situation de professionnels de santé selon les bonnes pratiques de la simulation en santé constitue un mode de formation permettant d'identifier des erreurs de prise en charge des patients, et de manière plus large, pour former aux évènements indésirables associés aux soins [296].

Par exemple, les « chambres des erreurs », outils de simulation en santé conçus il y a une quinzaine d'année au Canada puis déployées en France à l'occasion notamment des semaines annuelles de sécurité des patients (SSP), permettent aux professionnels de santé d'identifier des erreurs de prise en charge (hygiène, produits de santé, bientraitance…) volontairement dissimulées dans une chambre de patient reconstituée [349–351]. Ces erreurs peuvent être issues de la littérature ou des déclarations internes à l'établissement, ce qui présente un intérêt majeur pour intégrer la simulation à la stratégie de gestion des risques de la structure [303]. Ces chambres des erreurs ont ainsi permis de former des dizaines de milliers de soignants aux erreurs de prise en charge et ont sensibilisé les usagers et le grand public aux risques associés aux soins.

Cependant, la mise en œuvre de ces outils est consommatrice en ressources humaines, matérielles et organisationnelles, afin de renouveler les scénarii et former un grand nombre de soignants. L'effet de nouveauté s'érodant avec le temps, les soignants ont besoin d'accéder à des formats innovants pour maintenir leur intérêt pour la formation régulière.

Ainsi, des nouvelles approches basées sur la technologie « 360° » ont émergé, levant en grande partie les freins cités précédemment. Par exemple, « IatroMed 360° », une solution innovante de chambre des erreurs médicamenteuses accessible en parcours immersif à 360° et en réalité virtuelle, a été réalisée par l'association pour le digital et l'information en pharmacie (ADIPh). Accessible sur smartphone, tablette et ordinateur, ce jeu sérieux permet une immersion dans un service de soins avec pour objectif d'identifier des erreurs médicamenteuses et est décliné sur plusieurs thématiques : prise en charge médicamenteuse des adultes ou en néonatalogie, sondage urinaire ou encore préparation des chimiothérapies [341,342].

L'objectif de cette partie de thèse est de définir l'ensemble des éléments permettant de créer un module d'enseignement sous forme de plateforme d'apprentissage (LMS) dédiée à l'apprentissage des bonnes pratiques de protection lors des CHIP, facilement accessible, interfacée avec un outil de simulation numérique en santé à 360° recréant l'univers du bloc opératoire, et adaptée à tous les professionnels de santé impliqués en CHIP.

3.2.1 Adéquation de l'outil

Compte tenu de la disponibilité de l'outil 24/7, il présente l'avantage d'être adapté à l'ensemble des professionnels au moment le plus opportun pour celui-ci. Il lui permet également de l'utiliser autant de fois que nécessaire et de retravailler certaines séquences plus précisément. Le fait de pouvoir s'exercer sans limite présente de nombreux avantages dans le contexte des CHIP : le matériel est long à installer, les procédures ne sont classiquement pas quotidiennes et celles-ci imposent la présence de nombreux professionnels, comme nous l'avons discuté dans la section 2.1 de cette troisième partie de thèse. La manipulation de produits à risque CMR renforce l'importance de réaliser au moins une partie de la formation sur un format dématérialisé, sans aucun risque de contamination.

3.2.2 Définition du modèle économique

Le coût d'un projet de formation LMS se décompose en plusieurs parties :

- **captation et intégration des contenus pédagogiques** dans les sphères 360° : entre 5000 et 8000 euros,

- **création du LMS** : 1000 à 2000 euros,

- **maintenance de la base LMS** (selon le nombre d'apprenants inscrits et de la conservation des données) : de 300 euros/an à 5 euros/apprenant/mois.

Par conséquent, cet outil, bien que peu onéreux, doit être financé par une ou plusieurs structures capables d'en assurer à la fois la création, la validation, la diffusion, la mise à jour et la valorisation.

Plusieurs financeurs pourraient ainsi être définis comme par exemple : un ou plusieurs établissements de santé réalisant des CHIP (centre hospitalier universitaire, centre hospitalier général, CLCC, clinique privée), le centre expert national RENAPE, l'association contre les maladies rares du péritoine (AMARAPE), la société française de chirurgie digestive (SFCD), la société française nationale de gastro-entérologie (SNFGE), la société française de pharmacie clinique (SFPC), l'INRS, ou toute autre structure impliquée dans la prise en charge par CHIP ou dans la protection des professionnels manipulant des produits à risques.

3.2.3 Cahier des charges de la plateforme d'apprentissage

La plateforme d'apprentissage doit permettre différentes fonctionnalités afin d'à la fois répondre aux besoins des apprenants et des formateurs, mais également permettre de récupérer les données d'investigation pour améliorer secondairement les recommandations sur la protection des soignants lors des CHIP :

- plateforme d'apprentissage unique accessible 24/7 sur internet hébergée soit chez un prestataire, soit sur un serveur universitaire, soit sur un serveur d'un des protagonistes cités dans la section 3.3.1 de cette troisième partie,

- identification et suivi du public d'apprenants (chirurgien, IBODE, IADE, MAR, pharmaciens, AS, ASH en formation initiale ou continue) : tableau de bord, cours suivis, résultats aux exercices (QCM, QCS ou question ouverte par exemple), comparaisons de ces résultats par rapport à la cohorte d'apprenants,

- activités de validation de connaissance : validation graduelle en différents temps de la formation avec adaptation des contenus au niveau de réussite de l'apprenant, possibilité d'intégrer en fin de formation une attestation de réussite du module (simulation certificative, validation DPC), possibilité de relances par mail de la cohorte/d'un sous-groupe d'apprenants *via* le LMS,

- création des contenus pédagogiques par les formateurs : possibilité de créer facilement exercices, cours, vidéos pédagogiques… pour chaque formateur travaillant à cet enseignement en ligne,

- accès aux résultats par les formateurs : exercices réalisés, résultats obtenus, durée passée sur chaque module et notamment les modules 360° : durée totale de navigation, ordre de visite des POI, nombre de consultation de chaque POI, réponses aux quiz,

- intégration de contenus textuels ou multimédia didactiques : photo, vidéo, audio, quiz, texte (recommandations par chapitre/thématique, synthèses des recommandations), outils d'autoformation, environnements immersifs,

- gestion de classe : gestion des problèmes techniques, identifiants perdus, chat possible avec les formateurs.

3.2.4 Définition des attendus du 360°

Le contenu 360° doit assurer un certain niveau technique pour répondre aux confort d'utilisation des apprenants, assurer une lisibilité, une compréhension et une immersion optimisée des apprenants mais aussi permettre de récupérer les données d'investigation pour améliorer secondairement les recommandations sur la protection des soignants lors des CHIP :

- format « *responsive* » : utilisable sur ordinateur, smartphone, tablette + compatible Android, iOS, Microsoft et utilisable en VR,

- libre de droit *:* afin d'assurer des modifications mineures sans prestations extérieures (changement de titres, changement de POI, modification des recommandations de protection…),

- **POI haute définition** : photographie, vidéo, audio, quiz, question ouverte courte (champ libre) et permettant l'intégration de POI avec éléments cliquables type URL (afin d'y ajouter par exemple des références bibliographiques),

- intégration de modules de recueil de données apprenants : QCM, QCS, champs libres… en différents points du parcours immersif,

- possibilité de faire apparaître à des temps déterminés des « *pop-up* » : type interruption de tâche avec soit du texte/son (ex : l'IADE de la salle 1 vient d'appeler, il souhaite…), une photographie/vidéo (anomalie sur un écran, sur une poche, sur un drain…),

- interfaçage avec la plateforme LMS : le site web hébergé chez un prestataire externe ou sur un serveur partenaire ou universitaire remonte des informations d'action sur l'interface selon une trame au format SCORM 2004/LTI afin d'être intégrables à une plateforme LMS,

- contenu de la trame SCORM/LTI : données d'identification, temps total d'investigation, temps d'investigation de chaque POI, ordre de consultation des POI, nombre de consultations de chaque POI, résultats aux questions, quiz, champs libre… sous format SCORM/LTI,

- récupération des données SCORM : les données recueillies dans le LMS sont disponibles dans des tables identifiées. A chaque déconnexion de l'usager, celui-ci peut repartir de l'étape où il aura quitté la page web. Chaque tentative est inscrite dans la base de données. La trame est également facilement récupérable pour une analyse de données.

3.2.5 Définition du public cible

Le public cible doit être décomposé en fonction du rôle de chaque catégorie de professionnels dans la procédure de CHIP :

- **les professionnels les plus directement impliqués pendant l'acte de CHIP** : chirurgien, interne de chirurgie, IBODE, élève IBODE,

- **les professionnels indirectement impliqués pendant l'acte de CHIP** : IADE, élève IADE, MAR, interne d'anesthésie-réanimation,

- **les professionnels impliqués après l'acte de CHIP** : aides-soignants, ASH, biomédicaux.

Ainsi, le public recouvre des populations à la fois en formation initiale et en formation continue. La place de l'outil doit donc être discutée à la fois dans les plans de formation des établissements de santé mais également dans les maquettes des étudiants en santé impliqués dans la CHIP.

3.2.6 Définition des objectifs pédagogiques

L'utilisation de ce module pour la formation des professionnels de santé impliqués dans la CHIP au bloc opératoire doit permettre :

- une **appropriation facilitée des recommandations** au bloc opératoire par les professionnels,
- une **prise en compte systématique des risques** liés à la manipulation des anticancéreux lors des CHIP,
- une **détection plus précoce** et une **meilleure récupération** des situations à risques de contamination des professionnels, parfois potentielles ou exceptionnelles,
- une **augmentation qualitative et quantitative des signalements** d'évènements indésirables et des situations porteuses de risque de contamination lors de CHIP,
- une **adaptation de l'ensemble des mesures de protection** visant à réduire au maximum l'exposition du personnel aux chimiothérapies lors des CHIP,
- une **diminution de l'exposition, de la contamination de l'environnement et des soignants et des évènements indésirables associés aux soins** dans les blocs opératoires CHIP.

Le LMS 360° doit ainsi contribuer à l'amélioration et la sécurisation des techniques de CHIP et le renforcement d'une culture sécurité commune interprofessionnelle vis-à-vis du risque de contamination chimique.

Compte tenu du fait que les attendus des apprenants ne sont pas les mêmes en fonction des corps de métiers impliqués dans la CHIP, l'outil devrait être construit selon un concept de champ de compétences. Ainsi, des champs de compétences communs seraient définis :
- utilisation des EPI,
- utilisation des EPC,
- prise en charge d'une contamination d'un professionnel par une chimiothérapie,
- suivi médical des professionnels exposés aux chimiothérapies.

L'outil en parcours immersif à 360° pourrait ainsi intégrer différents types de contenus et être placé à différentes étapes clés des séquences d'apprentissage, en formation initiale comme continue :

- **en pré-formation** : pour rappeler à l'apprenant les enjeux de sa formation et avoir une mesure de ses connaissances à T0,
- **en per-formation** : pour lui permettre de mettre en œuvre ce qui aura été enseigné et ainsi d'évaluer ses acquis,
- **en post-formation immédiat** : pour valider la formation, associé à une fiche d'aide à la progression,
- **en post-formation à distance** : relancer l'apprenant à distance de la formation pour réactiver et fixer les connaissances/compétences.

L'ensemble des données d'apprentissage des apprenants étant récupérées et requêtables, leur analyse statistique doit permettre de classifier les résultats selon le niveau de maîtrise des apprenants. Ainsi, ces données doivent permettre une actualisation des recommandations, au plus près des éléments maîtrisés par les opérateurs de terrain.
Les gains seraient ainsi à différents niveaux : individuel (apprenant), service de soins (équipe d'apprenants), institutionnel (établissement) et académique (recommandations sociétés savantes).

3.2.7 Définition du scénarimage

Le scénarimage ou *storyboard* doit permettre de définir à la fois les aspects techniques et scientifiques du projet. Les contenus techniques sont constitués des différents médias devant être créés : sphères 360°, questionnaires, vidéos, photographies, textes… Les contenus scientifiques sont eux constitués des éléments mis en scène dans ces différents médias : prise en charge clinique d'un patient, application d'un mode opératoire, bonnes pratiques à suivre, ou encore dysfonctionnement constaté. L'ensemble de ces éléments doit être articulé pour former le storyboard, permettant la mise en production de l'outil de formation.

Ludification

Les outils de formation, pour augmenter leur impact pédagogique et leur acceptabilité, doivent être basés sur le fait que l'être humain a une prédisposition pour le jeu [332]. Ainsi, la ludification doit permettre à l'apprenant d'entrer plus rapidement et plus énergiquement dans la séquence de formation, en étant stimulé par la réponse à apporter au « jeu ». Dans le cas présent, il peut ainsi être possible de ludifier l'outil de différentes façons. En ajoutant un système de questionnaire avant/après formation, l'apprenant devrait naturellement chercher à améliorer son score entre les deux séquences. Il est aussi possible de poser des questions (QCS, QCM, question ouverte) au fil de la séquence d'apprentissage, notamment au travers de mises en situations : l'apprenant peut ainsi être amené à identifier des bonnes pratiques, des dysfonctionnements ou évènements porteurs de risques, ou encore devoir répondre à une question pour accéder à la suite de l'exercice. Dans tous ces cas de figure, l'apprenant utilise à la fois son raisonnement, son esprit critique, sa pratique réflexive tout en étant stimulé par le fait de se voir « réussir le jeu ».

Définition des séquences pédagogiques de soins, d'entretiens et de suivi

La formation doit aborder l'ensemble des aspects cliniques et techniques discutés dans ce travail de thèse et synthétisés dans le tableau 19. Les différentes parties de cet outil de formation doivent être structurées de telle sorte que selon le niveau d'implication du professionnel, il devra suivre tout ou partie de la formation. Il serait intéressant que le chirurgien, responsable de l'ensemble de la CHIP, participe à toute la formation, les agents d'entretien, quant à eux, pourraient ne pas suivre les parties concernant la protection lors du bain de chimiothérapie.

Définition des zones de soins

Les zones de soins à intégrer à l'outil de formation correspondent à celles où peuvent être manipulées les chimiothérapies et/ou les zones que les soignants fréquentent dans ce processus de soins : vestiaire, zone centrale du bloc opératoire, salle d'opération, arsenal, salle de surveillance post-interventionnelle.

Concernant la salle de bloc, élément central de la formation, plusieurs vues pourraient être proposées : une vue de l'entrée de la salle, plutôt focalisée sur le côté anesthésiste. Une vue pourrait être large sur le côté chirurgical, ainsi qu'une vue centrée sur l'abdomen du patient.

Les thématiques seraient adaptées selon les zones. Par exemple, dans le vestiaire, un focus pourrait être fait sur les règles d'habillage avant l'opération, mais également les règles de sortie du bloc. Dans l'arsenal, il pourrait être présenté les différents matériels utilisés, leur stockage, leur préparation avant CHIP, et leur rangement après celle-ci, après désinfection/décontamination.

Organisation des séquences pédagogiques

Une stratégie pédagogique pourrait être de centrer la formation sur le circuit de la (des) poche(s) de chimiothérapie lors de la CHIP en 8 étapes : l'apprenant pourrait ainsi « commencer » sa formation avec la réception de la poche au bloc opératoire, puis mettre en place l'ensemble des recommandations organisationnelles et des EPC liées au démarrage de la CHIP, puis les EPI nécessaires. Ensuite, il pourrait suivre le déroulé du bain de chimiothérapie, et les différentes recommandations associées à cette phase, puis l'étape de démontage/nettoyage post CHIP. Enfin, après la sortie du patient, la dernière étape consisterait en la remise en fonctionnement normal et au bionettoyage de la salle opératoire. Une étape à distance pourrait être constituée d'un focus sur le suivi médical et la nécessité d'information et de formation des soignants. Il pourrait également être envisagé de former à la gestion du patient ayant reçue une CHIP dans sa chambre de soins intensifs, en post-opératoire. La gestion des pansements, des redons et de l'ensemble des soins à risque de contamination des soignants pourrait y être abordée. En effet, il est prouvé que les dispositifs de recueil des urines et les redons contiennent des concentrations importantes de chimiothérapies, qui peuvent ensuite, lors des manipulations, venir contaminer l'environnement du patient et les soignants [191].

Etape 1 : réception de la poche au bloc opératoire

Cette étape permettrait de rappeler à l'apprenant la nature du produit, ses risques, les contraintes liées à sa manipulation et son stockage. Les recommandations concernant le port des EPI pourraient être abordées dès cette étape.

Etape 2 : mise en œuvre des recommandations organisationnelles et des EPC

Lors de cette étape, les POI à créer concerneraient les pratiques organisationnelles liées à la CHIP : nombre d'opérateurs limité, éviction des personnels à risque (femme enceinte tout particulièrement), limitation du flux de personnes entrant et sortant de la salle. Les organisations de travail doivent être abordées, en mettant en scène par exemple des professionnels à risque qui ne devraient pas participer à la CHIP, un nombre inadapté de professionnels dans la salle ou une circulation excessive des professionnels présents. Des rappels pourraient être faits concernant l'affichage spécifique nécessaire à l'entrée du bloc et la check-list de suivi de la protection lors de la CHIP.

Les différents EPC seraient abordés dans cette partie : vérification du système de gestion de l'aéraulique de la pièce, l'air conditionné, le contrôle de l'humidité, la ventilation de la salle d'opération, l'installation de l'extracteur de fumées, la présence d'un kit d'exposition, la protection du champ, la protection du sol, le montage de l'appareil de chauffe et de circulation de chimiothérapie, le montage et la sécurisation des tubulures. La nécessité d'utiliser autant que faire se peut des systèmes clos devrait être mise en avant.

Concernant l'utilisation de l'appareil de chauffe et de circulation de chimiothérapie, il semble intéressant d'interfacer la formation ici proposée avec celle classiquement proposée par les sociétés les commercialisant. En effet, celles-ci sont plutôt orientées vers les aspects techniques de l'appareil, du montage au démontage.

Comme nous l'avons vu dans la section 3.2.1 de cette troisième partie, l'outil pourrait évoquer le rôle de la check-list à mettre en œuvre pour suivre l'ensemble des mesures de protection, durant toute la CHIP. Elle servirait de « rappel » concernant les bonnes pratiques à adopter.

Etape 3 : port des EPI

Une partie des séquences de l'outil pourrait être spécifiquement dédiée aux EPI. Cette partie pourrait par exemple expliquer les caractéristiques techniques nécessaires pour chacun de ces EPI, ainsi que les règles d'utilisation, sous forme de vidéos pédagogiques interactives. L'ensemble des éléments de l'habillage spécifique serait détaillé à cette étape : chaussures, casaque, gants, lunettes, masque. Les caractéristiques des EPI utilisés, leur changement régulier et les fréquences recommandées seraient présentés ainsi que le maintien de leur bon positionnement. Cette partie comprendrait une distinction entre le port des EPI pour le chirurgien et l'aide opératoire, les plus exposés, et les autres membres présents dans la salle.

Etape 4 : fonctionnement durant la CHIP

Durant cette étape, la formation devrait insister sur la nécessité du maintien opérationnel de l'ensemble des équipements de protection, et du changement régulier de certains EPI, par exemple des gants chirurgicaux. Cette étape pourrait être l'occasion de revenir sur la façon la plus optimale de retirer ses gants contaminés. Un focus pourrait être fait sur la surveillance des paramètres lors de la CHIP, notamment au niveau du dispositif de circulation de chimiothérapie, et de la surveillance du bon positionnement des capteurs de température et tubulures au niveau de l'abdomen.

Etape 5 : démontage/nettoyage post-CHIP

Cette étape insisterait particulièrement sur la manipulation et les risques de défaut d'hygiène lors du retrait des EPC, de la déconnexion des tubulures, du retrait de certains EPI. Le nettoyage cutané du patient serait abordé, afin de rappeler aux professionnels que malgré le retrait de la chimiothérapie de l'abdomen, une contamination résiduelle ne doit être ni oubliée, ni négligée. De la même manière, la gestion des excrétas du patient pourrait intégrer cette étape.

Etape 6 : remise en fonctionnement normal et bionettoyage de la salle

Durant cette phase, la formation serait dédiée aux filières de traitement des déchets, au bionettoyage de l'environnement et des matériels. La destruction des déchets de soins en conteneurs spécifiques, le

bionettoyage et les précautions liées à la manipulation des déchets, ainsi que le choix des produits de bionettoyage, devraient constituer un axe de travail spécifique au sein de l'outil.

Etape 7 : suivi médical, information et formation des soignants

Cette phase pourrait être réalisée en même temps que les phases précédentes, mais également de manière asynchrone, *a posteriori*, présentant l'avantage de faire revenir ultérieurement l'apprenant sur ce qu'il a pu observer et apprendre dans la première séquence. Une partie importante de cette séquence pédagogique devrait être consacrée aux actions de suivi médical des professionnels de santé, en insistant notamment sur la nécessité de la traçabilité de l'ensemble des expositions aux chimiothérapies et d'un monitorage de marqueurs sanguins.

Cette partie pourrait aussi revenir sur la nécessité des actions de sensibilisation, de formation et d'habilitation des soignants, insistant sur le bien-fondé de cet outil de formation et tous ceux qui pourraient aussi être parallèlement utilisés. Elle pourrait permettre de définir une fréquence définie pour la formation voire tendre vers un système d'habilitation et de réhabilitation régulière.

Etape 8 : optimisation du processus de CHIP

Une partie de l'outil pourrait être focalisée sur l'optimisation du processus de CHIP. Plutôt réservée à la synthèse de formation et en lien avec des éléments de réflexion à développer, cette partie pourrait aborder les pistes pour réduire le temps de contact avec la chimiothérapie, augmenter la distance avec la chimiothérapie. Elle pourrait être réalisée en présentiel avec un formateur, afin de revenir et faire des liens entre tous les éléments vus dans les étapes précédentes et insister sur les points de vigilance et les « *take home messages* ».

Etape 9 : situation d'urgence lors de CHIP

Cette phase pourrait n'être réalisée qu'en dernière partie, ou à distance des autres modules. En effet, elle pourrait mettre en situation d'urgence l'apprenant, qui devrait ainsi maîtriser l'ensemble du processus précédemment évoqué avant de passer à cette étape. Au cours de celle-ci, il pourrait être amener à analyser ou prendre en charge de manière sécurisée une situation exceptionnelle : exposition accidentelle d'un soignant, déversement important de chimiothérapie, arrêt cardiaque d'un patient

pendant la CHIP, panne matériel… Une scène pourrait ainsi par exemple concerner la gestion d'une exposition accidentelle à une chimiothérapie d'un professionnel lors de la CHIP. La prise en charge d'un déversement, sous la forme d'un évènement indésirable survenant brusquement pourrait intégrer cette étape, pour tester les compétences non techniques des opérateurs (gestion de crise, gestion du stress, communication…).

Une autre possibilité de gestion de l'urgence pourrait être mise en scène par un réveil inopiné du patient pendant la CHIP, qui serait à l'origine d'un débordement massif du bain de chimiothérapie. En ce sens, elle permettrait de travailler à la fois sur la problématique du déversement, mais également sur la nécessité d'une collaboration parfaite avec l'équipe d'IADE et MAR pour curariser de manière optimale le patient, afin d'assurer un parfait relâchement de la paroi abdominale.

3.2.8 Supports pédagogiques

Afin d'assurer une ludification de l'outil, les supports pédagogiques associés seront conçus sur un modèle identique pour chaque prise en charge. Cette ludification permettrait de questionner l'apprenant sur les bonnes pratiques, ou les dysfonctionnements, les erreurs ou les pratiques non sécurisées observées dans les séquences :

- où était la bonne pratique, ou le dysfonctionnement, ou l'erreur, ou la pratique non sécurisée ?
- pourquoi était-ce une bonne pratique, un dysfonctionnement, une erreur, une pratique non sécurisée ?
- quels sont les risques associés à ces dysfonctionnements, erreurs ou pratiques non sécurisées ?
- références et exemples pédagogiques éventuels.

Ces supports pédagogiques seront accessibles en fin de parcours et adaptés aux résultats de l'apprenant. En fonction de la validation des objectifs pédagogiques, l'apprenant pourra être réorienté vers un ou plusieurs modules de cours, basés sur les recommandations actuelles.

3.3 Utilisation du module de formation

L'objectif serait d'avoir une diffusion la plus large possible de l'outil afin de toucher l'ensemble des professionnels du territoire français réalisant des CHIP. L'outil devrait être disponible pour les

établissements de santé ayant vocation à l'utiliser pour la formation continue, mais aussi pour les unités de formation et de recherche (UFR) de santé, les IFSI, les IFAS qui ont vocation à former les futurs professionnels de santé à ces techniques opératoires. Des déclinaisons anglo-saxonnes pourraient être réalisées afin d'étendre la portée de l'outil. Cette outil doit permettre de faire le lien avec les recommandations de protection des soignants en CHIP.

3.4 Evaluation du module de formation

Les impacts pédagogiques attendus doivent être évalués selon le modèle de Kirkpatrick [306]. Une évaluation du niveau de satisfaction des apprenants doit être réalisée et servir de socle. L'outil pouvant intégrer un système d'évaluation avant, pendant et après formation il est possible d'estimer une variation du niveau de connaissances/compétences des soignants. Le transfert de ces connaissances/compétences dans les pratiques quotidiennes pourrait être évalué *via* un audit de pratique. Enfin, l'impact mesurable sur les résultats opérationnels pourrait être constitué d'une réduction du niveau de contamination biologique observé chez les soignants, renforçant l'intérêt de l'utilisation des techniques de suivi biologiques développées dans la seconde partie de la thèse. Une évolution de la contamination environnementale pourrait également être intégrée à cette analyse.

Le suivi des apprenants au long cours, permis grâce à cet outil, devrait également assurer un suivi dans le temps de la cohorte des professionnels impliqués en CHIP. Ils pourraient ainsi réutiliser cycliquement l'outil pour se reformer et/ou être réhabilité, sur tout ou partie du processus. Cela pourrait permettre de suivre les courbes d'apprentissage des apprenants, la rétention des connaissances/compétences et ainsi définir une rythmicité pour « réinjecter » des contenus pédagogiques à l'intention du soignant.

Enfin, cette évaluation pourrait permettre de faire évoluer plus fréquemment et plus efficacement les recommandations sur la protection lors des CHIP : les points maîtrisés pourraient ainsi être moins détaillés au profit des éléments à renforcer. Ces recommandations viendraient ainsi mettre à jour l'outil de formation, assurant un cercle vertueux de gestion des risques liés à la manipulation des chimiothérapies en CHIP.

Conclusion générale

La CHIP est aujourd'hui une technique chirurgicale de première importance pour la prise en charge des patients atteints de carcinoses péritonéales, et est ainsi réalisée dans plusieurs dizaines d'établissements de santé français. La sélection des patients éligibles associée à une maitrise de la technique opératoire et à un parcours péri-opératoire optimisé a permis d'améliorer le pronostic de ces patients. Néanmoins, la CHIP expose les opérateurs du bloc opératoire à un risque de contamination chimique, constituant une préoccupation majeure des équipes chirurgicales et des services de santé au travail. Malgré cela, aucune étude n'a aujourd'hui fourni des données fiables et robustes sur l'innocuité ou la toxicité des anticancéreux vis-à-vis des soignants dans le contexte de leur utilisation lors de la CHIP.

La revue de la littérature présentée en première partie de ce travail a pu mettre en lumière le fait que les risques liés à l'exposition aux chimiothérapies lors des CHIP peuvent être sous-estimés. L'analyse de la contamination de l'environnement et des soignants lors des CHIP n'a fait l'objet que d'une dizaine de publications scientifiques entre 1980 et 2020, concernant seulement une cinquantaine de procédures de CHIP au total. Les méthodologies de prélèvements et les méthodes analytiques employées étaient variées, rendant peu aisées l'analyse et la comparaison des résultats de contamination. Cependant, les prélèvements environnementaux de ces études ont permis de cartographier et de mieux identifier les zones à sécuriser prioritairement. Seuls certains auteurs ont réalisé une surveillance biologique des expositions (SBE) par dosage des anticancéreux et le choix fréquent de la matrice urinaire peut être discutable par rapport à une matrice sanguine. Les médicaments dérivés du platine ont été les plus analysés, mais, ne pouvant exclure une contamination environnementale des soignants, l'analyse des concentrations retrouvées doit être prudente. En revanche, la contamination par certains autres anticancéreux utilisés en CHIP pas été analysée. Le suivi des soignants a par ailleurs pu être identifié comme un élément primordial de la stratégie de sécurisation de l'exposition des soignants.

La recherche d'ultra-traces de chimiothérapies dans l'organisme des soignants impliqués en CHIP nécessite d'être investiguée. Pour cela, la deuxième partie du travail a permis de mettre au point une méthode de dosage d'ultra-traces de l'irinotécan, l'un des deux anticancéreux utilisés lors de l'étude au centre de lutte contre le cancer François Baclesse de Caen, et de deux de ses métabolites, dont le SN-38, métabolite 100 à 1000 fois plus actif que l'irinotécan. Ces analytes ont été dosés au niveau plasmatique et érythrocytaire par une méthode UHPLC-MS/MS, permettant, notamment grâce à une

extraction sur phase solide, une détection de l'ordre de la dizaine de picogrammes par millilitre de sang. La validation de cette méthode selon les recommandations de l'EMA et de la FDA a permis la recherche d'irinotécan et de ses métabolites dans une vingtaine de prélèvements réalisés chez les professionnels les plus exposés lors des CHIP. Une contamination moyenne de l'ordre de 100 pg/mL et de 20 pg/mL d'irinotécan a ainsi été mise en évidence respectivement au niveau plasmatique et érythrocytaire. Le SN-38 et l'APC, deux des principaux métabolites ont également pu être identifiés et quantifiés dans certains de ces prélèvements, confirmant la contamination des opérateurs. Parallèlement, la recherche de contamination par l'oxaliplatine dans les mêmes matrices biologiques a permis de détecter des ultra-traces de platine de l'ordre d'une dizaine de pg/mL dans le sang des professionnels, sans retrouver des niveaux aussi élevés que ceux de l'irinotécan.

Cette étude unique par le nombre d'analytes, leur localisation et les LOD obtenues, contribue à la détermination d'IBE et de VLEP pour les soignants exposés aux chimiothérapies lors des CHIP. Des valeurs seuils doivent pouvoir être proposées et suivies, à l'image de ce qui est aujourd'hui en œuvre pour la radioprotection. Ces indicateurs biologiques doivent, autant que faire se peut, être des traceurs spécifiques de la contamination en établissements de santé, sans confusion possible avec un ou plusieurs contaminants de l'environnement extraprofessionnel. Les complexes de platine doivent ainsi être analysés si possible en complément d'autres molécules qui ne peuvent être naturellement rencontrés dans l'environnement comme l'irinotécan, le paclitaxel ou encore la mitomycine C, actuellement très utilisée en CHIP. L'analyse conjointe de plusieurs anticancéreux permettrait également de renforcer la puissance de l'évaluation menée, en associant plusieurs résultats de contamination, contribuant à l'analyse des effets cocktails, pouvant potentialiser la toxicité intrinsèque de ces anticancéreux. Des dosages de traceurs spécifiques de l'activité de bloc opératoire seraient utiles, mais cette proposition ne semble pas réalisable au vu de l'arsenal thérapeutique actuel. Compte tenu de l'évolution des protocoles de CHIP, il semble également nécessaire de pouvoir quantifier des ultra-traces au niveau sanguin de mitomycine C, classée, selon le CIRC, agent peut être cancérigène chez l'homme.

Un dosage biologique régulier devrait ainsi permettre de suivre les soignants au travers de leurs pratiques de manipulation, de respect des recommandations et d'utilisation des EPC et EPI.

Enfin, la formation doit jouer un rôle majeur. Le programme de formation par simulation numérique proposé en troisième partie de cette thèse doit, une fois finalisé, contribuer à améliorer le respect des pratiques de protection, voire dans une étape ultérieure, à diminuer les valeurs de contamination biologique des soignants. En parallèle de l'amélioration des connaissances et compétences des soignants, c'est surtout le transfert de celles-ci dans les pratiques qui doit permettre de réduire

l'exposition et la contamination, données qui pourraient être étudiées dans le cadre d'une étude avant-après mise en œuvre de cette stratégie de sécurisation.

L'étude des risques liés à l'exposition aux chimiothérapies doit donc inclure un maximum d'anticancéreux utilisés en pratique courante, afin de pouvoir suivre des expositions sur des périodicités et des durées variées, sur une échelle de vie professionnelle longue et au sein de zones de soins où sont manipulées un nombre variable d'anticancéreux. Ces analyses doivent se baser sur des prélèvements environnementaux mais surtout sur des données de biométrologie, seul moyen d'évaluer l'exposition réelle des professionnels de santé avec certitude. En lien direct avec ces prélèvements, des mesures organisationnelles concernant le circuit des chimiothérapies et le parcours du patient en CHIP et plus largement en cancérologie doivent être efficacement associées à une identification des activités les plus exposantes, une information, une sensibilisation, une formation, une habilitation et une réhabilitation régulière adaptées aux profils soignants et surtout la mise en œuvre d'EPC et d'EPI adaptés.

Malgré toutes les mesures de sécurisation proposées, une question persistera toujours en l'absence de VLEP : à quel moment pouvons-nous dire que le niveau de contamination des professionnels de santé est suffisamment bas ? Cependant, en considérant l'absence de valeur de référence pour les soignants exposés, la constante amélioration des niveaux de sensibilité des méthodes analytiques et les difficultés d'interprétation liés à des cocktails de chimiothérapies, il faut nécessairement continuer à réduire cette contamination. Pour cela, l'objectif reste toujours d'atteindre les valeurs biologiques les plus basses qui puissent être retrouvées avec des méthodes analytiques de plus en plus performantes. Il est ainsi primordial de continuer à analyser méthodiquement et régulièrement l'exposition des soignants, de ne jamais banaliser les risques et de poursuivre les efforts de réduction de ces risques, en utilisant des méthodes variées, complémentaires, validées et également acceptables dans le cadre d'un suivi régulier des professionnels de santé.

Bibliographie

1. Les cancers en France en 2018 - L'essentiel des faits et chiffres [Internet]. Institut national du cancer; 2019 [consulté le 12 déc 2020]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2018-L-essentiel-des-faits-et-chiffres-edition-2019

2. WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all [Internet]. World Health Organization; 2020 [consulté le 24 déc 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/publications/i/item/who-report-on-cancer-setting-priorities-investing-wisely-and-providing-care-for-all

3. Anchisi S. Cancer as a chronic disease: what changes for our practice? Rev Médicale Suisse. 2016;12(503):2(503):167-8.

4. INCa - Rapport scientifique 2007 - 2008 [Internet]. Institut national du cancer (INCa); 2008 [consulté le 23 déc 2020]. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/content/download/63348/570093/version/2/file/RAPSCIFR08.pdf

5. Astier A, Blanc-Leger F, Burtin C, Cazin JL, Chenailler C, Daouphars M, et al. Anticancéreux : utilisation pratique (7ème édition). Dossier du CNHIM 2013: XXXIV.

6. Waltisperger D, Camus I. Les expositions aux risques professionnels des personnels soignants en 2003 [Internet]. Direction de l'animation de la recherche, des études et des statistiques (DARES); oct 2009 [consulté le 24 déc 2020]. Report No.: 41.4. Disponible sur: http://www.epsilon.insee.fr:80/jspui/handle/1/3352

7. US Pharmacopeial Convention. USP General Chapter〈800〉Hazardous Drugs—Handling in Healthcare Settings. USP 42—NF 37 Rockville, MD: US Pharmacopeial Convention; 2019 [Internet]. 2017 [consulté le 30 juill 2020]; Disponible sur: https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-work/healthcare-quality-safety/general-chapter-800.pdf

8. Davis J, McLauchlan R, Connor TH. Exposure to hazardous drugs in healthcare: an issue that will not go away. J Oncol Pharm Pract. 2011;17(1):9-13.

9. NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings, 2016. Connor TH, MacKenzie BA, DeBord DG, Trout DB, O'Callaghan JP. Cincinnati. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control (CDC) and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Publication Number 2016-161. 2016;42.

10. Yadav A, Rene ER, Mandal MK, Dubey KK. Threat and sustainable technological solution for antineoplastic drugs pollution: Review on a persisting global issue. Chemosphere. 2021;263:128285.

11. Bonnes pratiques de pharmacie hospitalière. Ministère de l'emploi et de la solidarité, ministère délégué à la santé; juin 2001.

12. Bonnes pratiques de préparation. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS); déc 2007.

13. Bonnes pratiques de préparation - Edition 2019 - Texte en enquête publique. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM); juillet 2019.

14. Power LA, Coyne JW. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 2018;75(24):1996-2031.

15. Guidelines for the administration of chemotherapy for malignant disease [Internet]. National health service (NHS); [consulté le 12 déc 2020]. Report No: V 2.1.0. Disponible sur: https://www.england.nhs.uk/mids-east/wp-content/uploads/sites/7/2018/04/guidelines-administration-chemotherapy-for-malignant-disease-v2-1-0.pdf

16. Section 10 — Chemical contamination monitoring. J Oncol Pharm Pract. 2007;13(3 suppl):44-8.

17. Preventing Occupational Exposure to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH); sept 2004 [consulté le 26 déc 2020]. (CDC and NIOSH Publications and Products). Report No: 2004−165. Disponible sur: http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/

18. Mason HJ, Morton J, Garfitt SJ, Iqbal S, Jones K. Cytotoxic drug contamination on the outside of vials delivered to a hospital pharmacy. Ann Occup Hyg. 2003;47(8):681-5.

19. Kiffmeyer TK, Tuerk J, Hahn M, Stuetzer H, Hadtstein C, Heinemann A, et al. Application and assessment of a regular environmental monitoring of the antineoplastic drug contamination level in pharmacies - the MEWIP project. Ann Occup Hyg. 2013;57(4):444-55.

20. Rioufol C, Ranchon F, Schwiertz V, Vantard N, Joue E, Gourc C, et al. Administration of anticancer drugs: exposure in hospital nurses. Clin Ther. 2014;36(3):401-7.

21. Surveillance biologique des expositions professionnelles aux agents chimiques. Recommandations de bonne pratique [Internet]. Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS); juin 2016 [consulté le 30 juill 2020]. Disponible sur: http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TM%2037

22. Ndaw S, Robert A, Ricolfi C, Denis F, Marsan P. Place de la biométrologie dans la maîtrise des risques dans le temps. Bull Epidémiol Hebd. 2018;(12-13):252-7.

23. 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 J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol. 2006;32(6):619-24.

24. 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. 2017;26(3):242-51.

25. Chimio-hyperthermie intrapéritonéale (CHIP) associée ou non à une chirurgie péritonéale de cytoréduction – Note de cadrage [Internet]. Haute Autorité de Santé (HAS); avril 2020 [consulté le 30 juill 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3168690/fr/chimio-hyperthermie-intraperitoneale-chip-associee-ou-non-a-une-chirurgie-peritoneale-de-cytoreduction-note-de-cadrage

26. Falck K, Gröhn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti LR. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. Lancet Lond Engl. 1979;1(8128):1250-1.

27. Suspiro A, Prista J. Biomarkers of occupational exposure do anticancer agents: a minireview. Toxicol Lett. 2011;207(1):42-52.

28. Hon C-Y, Teschke K, Shen H, Demers PA, Venners S. Antineoplastic drug contamination in the urine of Canadian healthcare workers. Int Arch Occup Environ Health. 2015;88(7):933-41.

29. Pearce N, Blair A, Vineis P, Ahrens W, Andersen A, Anto JM, et al. IARC monographs: 40 years of evaluating carcinogenic hazards to humans. Environ Health Perspect. 2015;123(6):507-14.

30. Cyclophosphamide. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum. 1981;26:165-202.

31. Bloodborne pathogens. - 1910.1030 | Occupational Safety and Health Administration (OSHA) [Internet]. [consulté le 25 oct 2020]. Disponible sur: https://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_id=10051&p_table=STANDARDS

32. 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. 2017;29(2, Supplement):S34.

33. Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT, Glass AG. Association of antineoplastic drug handling with acute adverse effects in pharmacy personnel. Am J Hosp Pharm. 1993;50(3):455-62.

34. Valanis BG, Vollmer WM, Steele P. Occupational exposure to antineoplastic agents: self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. J Occup Environ Med. 1999;41(8):632-8.

35. 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. 2005;11(2):69-78.

36. Plan cancer 2009-2013. Ministère de l'enseigne supérieur et de la recherche, Ministère de la santé et des sports; 2013.

37. Le Stang N, Belot A, Gilg Soit Ilg A, Rolland P, Astoul P, Bara S, et al. Evolution of pleural cancers and malignant pleural mesothelioma incidence in France between 1980 and 2005. Int J Cancer J Int Cancer. 2010;126(1):232-8.

38. Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of 1,3-butadiene, ethylene oxide, vinyl chloride, vinyl fluoride, and vinyl bromide. Lancet Oncol. 2007;8(8):679-80.

39. 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. 2005;587(1-2):45-51.

40. 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.

41. Connor TH, Anderson RW, Sessink PJ, Broadfield L, Power LA. Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 1999;56(14):1427-32.

42. Hama K, Fukushima K, Hirabatake M, Hashida T, Kataoka K. Verification of surface contamination of Japanese cyclophosphamide vials and an example of exposure by handling. J Oncol Pharm Pract. 2012;18(2):201-6.

43. Power LA, Sessink PJM, Gesy K, Charbonneau F. Hazardous drug residue on exterior vial surfaces: evaluation of a commercial manufacturing process. Hosp Pharm. 2014;49(4):355-62.

44. Chauchat L, Tanguay C, Caron NJ, Gagné S, Labrèche F, Bussières JF. Surface contamination with ten antineoplastic drugs in 83 Canadian centers. J Oncol Pharm Pract. 2019;25(5):1089-98.

45. Kibby T. A review of surface wipe sampling compared to biologic monitoring for occupational exposure to antineoplastic drugs. J Occup Environ Hyg. 2017;14(3):159-74.

46. Hon C-Y, Teschke K, Chua P, Venners S, Nakashima L. Occupational exposure to antineoplastic drugs: identification of job categories potentially exposed throughout the hospital medication system. Saf Health Work. 2011;2(3):273-81.

47. McDiarmid M, Polovich M, Power L, Connor TH, Weissman TH. Workplace Solutions: Medical surveillance for healthcare workers exposed to hazardous drugs. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Publication Number 2013–103. 2012;

48. 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. 2010;9(1):15.

49. Berlin A, Yodaiken RE, Logan DC. International seminar on the assessment of toxic agents at the workplace roles of ambient and biological monitoring, Luxembourg, 8-12 December, 1980. Summary report. Int Arch Occup Environ Health. 1982;50(2):197-207.

50. Turci R, Minoia C, Sottani C, Coghi R, Severi P, Castriotta C, et al. Occupational exposure to antineoplastic drugs in seven Italian hospitals: the effect of quality assurance and adherence to guidelines. J Oncol Pharm Pract. 2011;17(4):320-32.

51. 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. 2017;29(4):387-417.

52. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé | Legifrance [Internet]. [consulté le 15 mars 2020]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2011/4/6/ETSH1109848A/jo

53. Décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur - Légifrance [Internet]. [consulté le 25 oct 2020]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000038496476/

54. Décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale (troisième

partie : Décrets) - Légifrance [Internet]. [consulté le 25 oct 2020]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000631121/

55. Fleury-Souverain S, Nussbaumer S, Mattiuzzo M, Bonnabry P. Determination of the external contamination and cross-contamination by cytotoxic drugs on the surfaces of vials available on the Swiss market. J Oncol Pharm Pract. 2014;20(2):100-11.

56. Redic KA, Fang K, Christen C, Chaffee BW. Surface contamination of hazardous drug pharmacy storage bins and pharmacy distributor shipping containers. J Oncol Pharm Pract. 2018;24(2):91-7.

57. Hilliquin D, Tanguay C, Bussières J-F. External contamination of commercial containers by antineoplastic agents: a literature review. Eur J Hosp Pharm Sci Pract. 2020;27(5):313-4.

58. Favier B, Gilles L, Desage M, Latour J-F. Analysis of cyclophosphamide in the urine of antineoplastic drugs handlers. Bull Cancer (Paris). 2003;90(10):905-9.

59. Hedmer M, Georgiadi A, Bremberg ER, Jönsson B a. G, Eksborg S. Surface contamination of cyclophosphamide packaging and surface contamination with antineoplastic drugs in a hospital pharmacy in Sweden. Ann Occup Hyg. 2005;49(7):629-37.

60. Connor TH, Sessink PJM, Harrison BR, Pretty JR, Peters BG, Alfaro RM, et al. Surface contamination of chemotherapy drug vials and evaluation of new vial-cleaning techniques: results of three studies. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 2005;62(5):475-84.

61. Böhlandt A, Groeneveld S, Fischer E, Schierl R. Cleaning Efficiencies of Three Cleaning Agents on Four Different Surfaces after Contamination by Gemcitabine and 5-fluorouracile. J Occup Environ Hyg. 2015;12(6):384-92.

62. Simon N, Guichard N, Odou P, Decaudin B, Bonnabry P, Fleury-Souverain S. Efficiency of four solutions in removing 23 conventional antineoplastic drugs from contaminated surfaces. PloS One. 2020;15(6):e0235131.

63. Simon N, Odou P, Decaudin B, Bonnabry P, Fleury-Souverain S. Chemical Decontamination of Hazardous Drugs: A Comparison of Solution Performances. Ann Work Expo Health. 2020;64(2):114-24.

64. Simon N, Vasseur M, Pinturaud M, Soichot M, Richeval C, Humbert L, et al. Effectiveness of a Closed-System Transfer Device in Reducing Surface Contamination in a New Antineoplastic Drug-Compounding Unit: A Prospective, Controlled, Parallel Study. PloS One. 2016;11(7):e0159052.

65. Gurusamy KS, Best LM, Tanguay C, Lennan E, Korva M, Bussières J-F. Closed-system drug-transfer devices plus safe handling of hazardous drugs versus safe handling alone for reducing exposure to infusional hazardous drugs in healthcare staff. Cochrane Database Syst Rev. 2018;3:CD012860.

66. Sessink PJM, Leclercq GM, Wouters D-M, Halbardier L, Hammad C, Kassoul N. Environmental contamination, product contamination and workers exposure using a robotic system for antineoplastic drug preparation. J Oncol Pharm Pract. 2015;21(2):118-27.

67. Villain A, Rousselle A, Dubreuq V, Delbey S, Sakji I, Feutry F. Transport par pneumatique : quel stress mécanique pour nos chimiothérapies ? 20th Eur Groupe Eval Rech Sur Prot En Atmosphère Contrôlée GERPAC Conf Oct 2017 [Internet]. [consulté le 30 juill 2020]; Disponible sur: http://www.gerpac.eu/transport-par-pneumatique-quel-stress-mecanique-pour-nos-chimiotherapies

68. Connor TH, McDiarmid MA. Preventing occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings. CA Cancer J Clin. 2006;56(6):354-65.

69. Rousselin X, Stucker I. Les médicaments cytostatiques en milieu de soins. I. Toxicité et risques professionnels. Fiche médico-technique TC 33. Doc Méd Trav. 3ème trimestre 1990 ; 43, 1990 : 215-25.

70. Trissel LA. Pharmaceutical properties of paclitaxel and their effects on preparation and administration. Pharmacotherapy. 1997;17(5 Pt 2):133S-139S.

71. Call E, Bill B, McLean C, Call N, Bernkopf A, Oberg C. Hazardous Drug Contamination of Drug Preparation Devices and Staff: A Contamination Study Simulating the Use of Chemotherapy Drugs in a Clinical Setting. Hosp Pharm. 2017;52(8):551-8.

72. Yuki M, Sekine S, Takase K, Ishida T, Sessink PJM. Exposure of family members to antineoplastic drugs via excreta of treated cancer patients. J Oncol Pharm Pract. 2013;19(3):208-17.

73. Leduc-Souville B, Bertrand E, Schlatter J. Risk management of excreta in a cancer unit. Clin J Oncol Nurs. 2013;17(3):248-52.

74. Médicaments cytotoxiques et soignants - Manipuler avec précaution ! Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS); mai 2018.

75. Al Habash A, Aljasim LA, Owaidhah O, Edward DP. A review of the efficacy of mitomycin C in glaucoma filtration surgery. Clin Ophthalmol Auckl NZ. 2015;9:1945-51.

76. Price SJ, Whittle IR, Ashkan K, Grundy P, Cruickshank G. NICE guidance on the use of carmustine wafers in high grade gliomas: a national study on variation in practice. Br J Neurosurg. 2012;26(3):331-5.

77. Alyami M, Hübner M, Grass F, Bakrin N, Villeneuve L, Laplace N, et al. Pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy: rationale, evidence, and potential indications. Lancet Oncol. 2019;20(7):e368-77.

78. 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.

79. Kiffmeyer TK, Kube C, Opiolka S, Schmidt KG, Schöppe G, Sessink PJM. Vapour pressures, evaporation behaviour and airborne concentrations of hazardous drugs: Implications for occupational safety. Pharm J. 2002;268(7188).

80. Hospital Respiratory Protection Program Toolkit. Resources for respirator program administrators. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control

and Prevention (CDC), National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH); mai 2015.

81. Wizner K, Nasarwanji M, Fisher E, Steege AL, Boiano JM. Exploring respiratory protection practices for prominent hazards in healthcare settings. J Occup Environ Hyg. 2018;15(8):588-97.

82. 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):186-91.

83. 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. 2006;32(10):1222-5.

84. 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. 2007;33(5):623-6.

85. 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;649719.

86. 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. 2011;103(1):6-9.

87. Schierl R, Novotna J, Piso P, Böhlandt A, Nowak D. Low surface contamination by cis/oxaliplatin during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). Eur J Surg Oncol. 2012;38(1):88-94.

88. 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. 2014;40(8):925-9.

89. Ndaw S, Hanser O, Kenepekian V, Vidal M, Melczer M, Remy A, et al. Occupational exposure to platinum drugs during intraperitoneal chemotherapy. Biomonitoring and surface contamination. Toxicol Lett. 2018;298:171-6.

90. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. Cancer Res. 1980;40(2):256-60.

91. Fujimoto S, Shrestha RD, Kokubun M, Ohta M, Takahashi M, Kobayashi K, et al. Intraperitoneal hyperthermic perfusion combined with surgery effective for gastric cancer patients with peritoneal seeding. Ann Surg. 1988;208(1):36-41.

92. Gilly FN, Carry PY, Sayag AC, Braillon GB, Volloch AA, Panteix GG, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis by intraperitoneal chemo-hyperthermia with mitomycin C. Initial experience. Ann Chir. 1990;44(7):545-51.

93. CCAM descriptive à usage PMSI 2018 | Publication ATIH [Internet]. [consulté le 2 août 2020]. Disponible sur: https://www.atih.sante.fr/ccam-descriptive-usage-pmsi-2018

94. Présentation RENAPE - renape [Internet]. [consulté le 2 août 2020]. Disponible sur: http://www.renape-online.fr/fr/renape/

95. Société nationale française de gastroentérologie, Fédération francophone de cancérologie digestive, Groupe coopérateur multidisciplinaire en oncologie, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, Société française de chirurgie digestive, Société française d'endoscopie digestive, et al. Thésaurus national de cancérologie digestive. Chapitre 4. Cancer colorectal métastatique. SNFGE; 2019. [Internet]. [consulté le 2 août 2020]. Disponible sur: https://www.snfge.org/content/16-pseudomyxome-peritoneal

96. Orphanet: Mésothéliome péritonéal malin [Internet]. [consulté le 18 oct 2020]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=17796&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=mesotheliome&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Mesotheliome-peritoneal-malin&title=M%E9soth%E9liome%20p%E9riton%E9al%20malin&search=Disease_Search_Simple

97. Kepenekian V, Glehen O, Honoré C, Mery E, Peron J, Pocard M, Rousset P, ValmaryDegano S, Villeneuve L, André T, Brigand C, Dohan A, Ducreux M, Galateau-Sallé F, Gladieff L, Mariani P, Bouché O. « Mésothéliome péritonéal ». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, avril 2020. [Internet]. [consulté le 18 oct 2020]. Disponible sur :www.tncd.org

98. Eveno C, Dagois S, Guillot E, Gornet J-M, Pocard M. Treatment of peritoneal carcinomatosis with surgery and hyperthermic peroperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): new aspects and validated indications. Bull Cancer (Paris). 2008;95(1):141-5.

99. Van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2018;378(3):230-40.

100. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2003;21(20):3737-43.

101. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe J-M, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2009;27(5):681-5.

102. Quenet F, Elias D, Roca L, Goere D, Ghouti L, Pocard M, et al. A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7. J Clin Oncol. 2018;36(18_suppl):LBA3503-LBA3503.

103. Königsrainer A, Rau B. Cytoreductive Surgery (CRS) and Hyperthermic IntraPeritoneal Chemotherapy (HIPEC): don't throw the baby out with the bathwater. Pleura Peritoneum. 2018;3(4):20180131.

104. Sugarbaker PH. Peritoneal carcinomatosis: natural history and rational therapeutic interventions using intraperitoneal chemotherapy. Cancer Treat Res. 1996;81:149-68.

105. Huang Y, Alzahrani NA, Chua TC, Liauw W, Morris DL. Impacts of peritoneal cancer index on the survival outcomes of patients with colorectal peritoneal carcinomatosis. Int J Surg Lond Engl. 2016;32:65-70.

106. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. Ann Surg. 1995;221(1):29-42.

107. Sugarbaker PH. Technical Handbook for the Integration of Cytoreductive Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy into the Surgical Management of Gastrointestinal and Gynecologic Malignancy. 2005;4th Edition.

108. Glockzin G, Schlitt HJ, Piso P. Peritoneal carcinomatosis: patients selection, perioperative complications and quality of life related to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. World J Surg Oncol. 2009;7:5.

109. Esquivel J, Lowy AM, Markman M, Chua T, Pelz J, Baratti D, et al. The American Society of Peritoneal Surface Malignancies (ASPSM) Multiinstitution Evaluation of the Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS) in 1,013 Patients with Colorectal Cancer with Peritoneal Carcinomatosis. Ann Surg Oncol. 2014;21(13):4195-201.

110. Ihemelandu CU, Shen P, Stewart JH, Votanopoulos K, Levine EA. Management of Peritoneal Carcinomatosis from Colorectal Cancer. Semin Oncol. 2011;38(4):568-75.

111. Königsrainer I, Beckert S. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Where are we? World J Gastroenterol WJG. 2012;18(38):5317-20.

112. Sugarbaker PH, Van der Speeten K. Surgical technology and pharmacology of hyperthermic perioperative chemotherapy. J Gastrointest Oncol. 2016;7(1):29-44.

113. Detroz B, Elias D, Damia E, Debaene B, Rougier P, Lasser P. [Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy (IPHC), a promising treatment of peritoneal carcinomatosis]. Bull Cancer (Paris). 1994;81(3):182-93.

114. Sugarbaker PH. Comprehensive management of disseminated colorectal cancer. Ann Surg Oncol. 2008;15(12):3327-30.

115. Gladieff L, Chatelut E, Gaspard MH, Skaf R, de Forni M, Mihura J, et al. Intraperitoneal high dose chemotherapy as consolidation treatment for advanced ovarian carcinoma: a pilot study. Bull Cancer (Paris). 1999;86(7-8):673-7.

116. Elias D, Goere D, Blot F, Billard V, Pocard M, Kohneh-Shahri N, et al. Optimization of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy With Oxaliplatin Plus Irinotecan at 43°C After Compete Cytoreductive Surgery: Mortality and Morbidity in 106 Consecutive Patients. Ann Surg Oncol. 2007;14(6):1818-24.

117. de Bree E. Optimal drugs for HIPEC in different tumors. J BUON Off J Balk Union Oncol. 2015;20 Suppl 1:S40-46.

118. Van der Speeten K, Lemoine L, Sugarbaker PH. Overview of the optimal perioperative intraperitoneal chemotherapy regimens used in current clinical practice. Pleura Peritoneum. 2017;2(2):63-72.

119. Goodman MD, McPartland S, Detelich D, Saif MW. Chemotherapy for intraperitoneal use: a review of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and early post-operative intraperitoneal chemotherapy. J Gastrointest Oncol. 2016;7(1):45-57.

120. Glockzin G, Gerken M, Lang SA, Klinkhammer-Schalke M, Piso P, Schlitt HJ. Oxaliplatin-based versus irinotecan-based hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with peritoneal metastasis from appendiceal and colorectal cancer: a retrospective analysis. BMC Cancer. 2014;14:807.

121. Quenet F, Goéré D, Mehta SS, Roca L, Dumont F, Hessissen M, et al. Results of two bi-institutional prospective studies using intraperitoneal oxaliplatin with or without irinotecan during HIPEC after cytoreductive surgery for colorectal carcinomatosis. Ann Surg. 2011;254(2):294-301.

122. Malgras B, Gayat E, Aoun O, Lo Dico R, Eveno C, Pautrat K, et al. Impact of Combination Chemotherapy in Peritoneal Mesothelioma Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC): The RENAPE Study. Ann Surg Oncol. 2018;25(11):3271-9.

123. Elias D, Antoun S, Goharin A, Otmany AE, Puizillout JM, Lasser P. Research on the best chemohyperthermia technique of treatment of peritoneal carcinomatosis after complete resection. Int J Surg Investig. 2000;1(5):431-9.

124. Ortega-Deballon P, Facy O, Jambet S, Magnin G, Cotte E, Beltramo JL, et al. Which method to deliver hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin? An experimental comparison of open and closed techniques. Ann Surg Oncol. juill 2010;17(7):1957-63.

125. Halkia E, Tsochrinis A, Vassiliadou DT, Pavlakou A, Vaxevanidou A, Datsis A, et al. Peritoneal carcinomatosis: intraoperative parameters in open (coliseum) versus closed abdomen HIPEC. Int J Surg Oncol. 2015;2015:610597.

126. Dagois S, Grienay M, Pocard M, Gayat É, Lo Dico R, Marry L, et al. La chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale (CHIP). Prat En Anesth Réanimation. 2015;19(6):308-14.

127. Dehal A, Smith JJ, Nash GM. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy: an evidence-based review-past, present and future. J Gastrointest Oncol. 2016;7(1):143-57.

128. Benhaim L, Faron M, Gelli M, Sourrouille I, Honoré C, Delhorme J-B, et al. Survival after complete cytoreductive surgery and HIPEC for extensive pseudomyxoma peritonei. Surg Oncol. 2019;29:78-83.

129. Ahmed S, Stewart JH, Shen P, Votanopoulos KI, Levine EA. Outcomes with cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal metastasis. J Surg Oncol. 2014;110(5):575-84.

130. Bhatt A, Mittal S, Gopinath KS. Safety considerations for health care workers involved in cytoreductive surgery and perioperative chemotherapy. Indian J Surg Oncol. 2016;7(2):249-57.

131. 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. 2018;27(3):495-506.

132. Lê LMM, Jolivot PA, Sadou Yaye H, Rieutord A, Bellanger A, Pradeau D, et al. Effectiveness of cleaning of workplace cytotoxic surface. Int Arch Occup Environ Health. 2013;86(3):333-41.

133. Valle SJ, Alzahrani NA, Liauw W, Sugarbaker PH, Bhatt A, Morris DL. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) Methodology, Drugs and Bidirectional Chemotherapy. Indian J Surg Oncol. 2016;7(2):152-9.

134. Mason HJ, Blair S, Sams C, Jones K, Garfitt SJ, Cuschieri MJ, et al. Exposure to antineoplastic drugs in two UK hospital pharmacy units. Ann Occup Hyg. 2005;49(7):603-10.

135. 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. 1997;70(3):209-14.

136. Vyas N, Turner A, Sewell G. Platinum-based anticancer drugs in waste waters of a major UK hospital and predicted concentrations in recipient surface waters. Sci Total Environ. 2014;493:324-9.

137. Ndaw S, Denis F, Marsan P, Rémy A, Robert A. Exposition professionnelle des personnels de santé hospitaliers aux médicaments cytotoxiques. 2018.

138. Cisplatin. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum. 1981;26:151-64.

139. Mitomycin C. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Man. 1976;10:171-9.

140. Cunha KS, Reguly ML, Graf U, Rodrigues de Andrade HH. Comparison of camptothecin derivatives presently in clinical trials: genotoxic potency and mitotic recombination. Mutagenesis. 2002;17(2):141-7.

141. (+)-7-Ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]-... - Substance Information - ECHA [Internet]. [consulté le 10 janv 2021]. Disponible sur: https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.118.373

142. Graham MA, Lockwood GF, Greenslade D, Brienza S, Bayssas M, Gamelin E. Clinical pharmacokinetics of oxaliplatin: a critical review. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 2000;6(4):1205-18.

143. Misset JL, Allain P. Pharmacokinetics, urinary, and fecal excretion of oxaliplatin in cancer patients. DebiopharmSanofi Rep. 1995;(No. TDR3500).

144. Allen J, Graham MA, Firth J, Woolfrey S, Greenslade D, Morrison JG, et al. Biotransformation and pharmacokinetic analysis of oxaliplatin in patients with advanced gastrointestinal cancer. 1998;159.

145. Kern W, Braess J, Böttger B, Kaufmann CC, Hiddemann W, Schleyer E. Oxaliplatin Pharmacokinetics during a Four-Hour Infusion. Clin Cancer Res. 1999;5(4):761-5.

146. Calvert H, Judson I, van der Vijgh WJ. Platinum complexes in cancer medicine: pharmacokinetics and pharmacodynamics in relation to toxicity and therapeutic activity. Cancer Surv. 1993;17:189-217.

147. Bissery MC, Vrignaud P, Lavelle F, Chabot GG. Preclinical antitumor activity and pharmacokinetics of irinotecan (CPT-11) in tumor-bearing mice. Ann N Y Acad Sci. 1996;803:173-80.

148. Gupta E, Mick R, Ramirez J, Wang X, Lestingi TM, Vokes EE, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the topoisomerase inhibitor irinotecan in cancer patients. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. avr 1997;15(4):1502-10.

149. Rivory LP, Haaz MC, Canal P, Lokiec F, Armand JP, Robert J. Pharmacokinetic interrelationships of irinotecan (CPT-11) and its three major plasma metabolites in patients enrolled in phase I/II trials. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 1997;3(8):1261-6.

150. Chabot GG. Clinical pharmacokinetics of irinotecan. Clin Pharmacokinet. 1997;33(4):245-59.

151. Sasaki Y, Yoshida Y, Sudoh K, Hakusui H, Fujii H, Ohtsu T, et al. Pharmacological correlation between total drug concentration and lactones of CPT-11 and SN-38 in patients treated with CPT-11. Jpn J Cancer Res Gann. 1995;86(1):111-6.

152. de Man FM, Goey AKL, van Schaik RHN, Mathijssen RHJ, Bins S. Individualization of Irinotecan Treatment: A Review of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics. Clin Pharmacokinet. 2018;57(10):1229-54.

153. Combes O, Barré J, Duché JC, Vernillet L, Archimbaud Y, Marietta MP, et al. In vitro binding and partitioning of irinotecan (CPT-11) and its metabolite, SN-38, in human blood. Invest New Drugs. 2000;18(1):1-5.

154. Burke TG, Mi Z. The structural basis of camptothecin interactions with human serum albumin: impact on drug stability. J Med Chem. 1994;37(1):40-6.

155. Klein CE, Gupta E, Reid JM, Atherton PJ, Sloan JA, Pitot HC, et al. Population pharmacokinetic model for irinotecan and two of its metabolites, SN-38 and SN-38 glucuronide. Clin Pharmacol Ther. 2002;72(6):638-47.

156. Younis IR, Malone S, Friedman HS, Schaaf LJ, Petros WP. Enterohepatic recirculation model of irinotecan (CPT-11) and metabolite pharmacokinetics in patients with glioma. Cancer Chemother Pharmacol. 2009;63(3):517-24.

157. Loos WJ, Verweij J, Gelderblom HJ, de Jonge MJ, Brouwer E, Dallaire BK, et al. Role of erythrocytes and serum proteins in the kinetic profile of total 9-amino-20(S)-camptothecin in humans. Anticancer Drugs. 1999;10(8):705-10.

158. Haaz MC, Rivory LP, Riché C, Robert J. The transformation of irinotecan (CPT-11) to its active metabolite SN-38 by human liver microsomes. Differential hydrolysis for the lactone and carboxylate forms. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1997;356(2):257-62.

159. Mathijssen RH, van Alphen RJ, Verweij J, Loos WJ, Nooter K, Stoter G, et al. Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan (CPT-11). Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 2001;7(8):2182-94.

160. Yano H, Kayukawa S, Iida S, Nakagawa C, Oguri T, Sanda T, et al. Overexpression of carboxylesterase-2 results in enhanced efficacy of topoisomerase I inhibitor, irinotecan (CPT-11), for multiple myeloma. Cancer Sci. 2008;99(11):2309-14.

161. de Jong FA, Kitzen JJEM, de Bruijn P, Verweij J, Loos WJ. Hepatic transport, metabolism and biliary excretion of irinotecan in a cancer patient with an external bile drain. Cancer Biol Ther. 2006;5(9):1105-10.

162. Marsh S, Hoskins JM. Irinotecan pharmacogenomics. Pharmacogenomics. 2010;11(7):1003-10.

163. Fassberg J, Stella VJ. A kinetic and mechanistic study of the hydrolysis of camptothecin and some analogues. J Pharm Sci. 1992;81(7):676-84.

164. Rivory LP, Chatelut E, Canal P, Mathieu-Boué A, Robert J. Kinetics of the in vivo interconversion of the carboxylate and lactone forms of irinotecan (CPT-11) and of its metabolite SN-38 in patients. Cancer Res. 1994;54(24):6330-3.

165. Hertzberg RP, Caranfa MJ, Holden KG, Jakas DR, Gallagher G, Mattern MR, et al. Modification of the hydroxy lactone ring of camptothecin: inhibition of mammalian topoisomerase I and biological activity. J Med Chem. 1989;32(3):715-20.

166. de Jong FA, Mathijssen RHJ, de Bruijn P, Loos WJ, Verweij J, Sparreboom A. Determination of irinotecan (CPT-11) and SN-38 in human whole blood and red blood cells by liquid chromatography with fluorescence detection. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2003;795(2):383-8.

167. Rivory LP, Haaz MC, Canal P, Lokiec F, Armand JP, Robert J. Pharmacokinetic interrelationships of irinotecan (CPT-11) and its three major plasma metabolites in patients enrolled in phase I/II trials. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 1997;3(8):1261-6.

168. Clerc F, Bertrand NJH, La Rocca B. Taking Multiple Exposure Into Account Can Improve Assessment of Chemical Risks. Ann Work Expo Health. 2017;62(1):53-61.

169. McDiarmid M, Egan T. Acute occupational exposure to antineoplastic agents. J Occup Med Off Publ Ind Med Assoc. 1988;30(12):984-7.

170. Wiszniewska M, Książek A, Lipińska-Ojrzanowska A, Walusiak-Skorupa J. Occupational exposure to cytostatic fumes during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Occup Med Oxf Engl. 2020;70(4):286-8.

171. 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. 1992;49(12):855-61.

172. 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. 2012;206(4):327.e1-8.

173. Connor TH, Lawson CC, Polovich M, McDiarmid MA. Reproductive health risks associated with occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings: a review of the evidence. J Occup Environ Med. 2014;56(9):901-10.

174. Décret n° 2003-1254 du 23 décembre 2003 relatif à la prévention du risque chimique et modifiant le code du travail (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). Legifrance [Internet]. [consulté le 10 nov 2020]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000611301&categorieLien=id

175. Bos JD, Meinardi MM. The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. Exp Dermatol. 2000;9(3):165-9.

176. ACD labs, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canada. [Internet]. [consulté le 10 nov 2020]. Disponible sur www.acdlabs.com

177. ChemSpider, Royal Society of Chemistry, London, UK. [Internet]. [consulté le 10 nov 2020]. Disponible sur www.chemspider.com

178. MarvinSketch, ChemAxon, Inc., Budapest, Hungary. [Internet]. [consulté le 10 nov 2020]. Disponible sur www.chemaxon.com

179. Odraska P, Mazurova E, Dolezalova L, Blaha L. In vitro evaluation of the permeation of cytotoxic drugs through reconstructed human epidermis and oral epithelium. Klin Onkol Cas Ceske Slov Onkol Spolecnosti. 2011;24(3):195-202.

180. Sargen M, Wanat KA, Jambusaria A, Rosenbach M, Sobanko J, Miller CJ. Systemic toxicity from occlusive therapy with topical 5-fluorouracil: a case report and review of the literature. Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al. 2012;38(10):1756-9.

181. Connor TH, Shults M, Fraser MP. Determination of the vaporization of solutions of mutagenic antineoplastic agents at 23 and 37 degrees C using a desiccator technique. Mutat Res. 2000;470(1):85-92.

182. Les appareils de protection respiratoire - choix et utilisation. Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS); août 2019.

183. Gagnadoux F, Hureaux J, Vecellio L, Urban T, Le Pape A, Valo I, et al. Aerosolized chemotherapy. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2008;21(1):61-70.

184. Vyas N, Yiannakis D, Turner A, Sewell GJ. Occupational exposure to anti-cancer drugs: A review of effects of new technology. J Oncol Pharm Pract. 2013;20(4):278-87.

185. Gorman Ng M, Davis A, van Tongeren M, Cowie H, Semple S. Inadvertent ingestion exposure: hand- and object-to-mouth behavior among workers. J Expo Sci Environ Epidemiol. 2016;26(1):9-16.

186. Kyriazanos I, Kalles V, Stefanopoulos A, Spiliotis J, Mohamed F. Operating personnel safety during the administration of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). Surg Oncol. 2016;25(3):308-14.

187. 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. 2015;41(10):1361-7.

188. Rat P, Benoit L, Cheynel N, Osmak L, Favoulet P, Peschaud F, et al. Intraperitoneal chemo-hyperthermia with « overflow » open abdomen. Ann Chir. sept 2001;126(7):669-71.

189. Benoit L, Cheynel N, Ortega-Deballon P, Giacomo GD, Chauffert B, Rat P. Closed hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with open abdomen: a novel technique to reduce exposure of the surgical team to chemotherapy drugs. Ann Surg Oncol. 2008;15(2):542-6.

190. Passeron J, Guilleux A, Pillière F. Prévenir les risques chimiques lors d'une chimiothérapie intrapéritonéale pressurisée par aérosolisation (CIPPA ou PIPAC). TC 155. 2016.

191. Schenk K-E, Schierl R, Angele M, Burkhart-Reichl A, Glockzin G, Novotny A, et al. Cisplatin and oxaliplatin surface contamination in intensive care units (ICUs) and hospital wards during attendance of HIPEC patients. Int Arch Occup Environ Health. 2016;89(6):991-6.

192. NIOSH Hazard Controls. Control of smoke from laser/electrical surgical procedures. US Department of Health and Human Services. National Institute of Ocupational Safety and Health (NIOSH); 1996. Publication number 96-128. sept 1996.

193. Qualité de l'air au bloc opératoire et autres secteurs interventionnels. Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H); 2015 mai. Report No.: Hygiènes 2015-Volume XXIII-n° 2.

194. ASTM D6978-05(2019), Standard Practice for Assessment of Resistance of Medical Gloves to Permeation by Chemotherapy Drugs, American Society for Testing Material (ASTM) International, West Conshohocken, PA, 2019, www.astm.org.

195. 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 AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 2006;63(6):547-56.

196. Korinth G, Schmid K, Midasch O, Boettcher MI, Angerer J, Drexler H. Investigations on permeation of mitomycin C through double layers of natural rubber gloves. Ann Occup Hyg. 2007;51(7):593-600.

197. Mischke C, Verbeek JH, Saarto A, Lavoie M-C, Pahwa M, Ijaz S. Gloves, extra gloves or special types of gloves for preventing percutaneous exposure injuries in healthcare personnel. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(3):CD009573.

198. 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 AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 2012;69(19):1665-70.

199. Gessler A, Stärk A, Sigwarth V, Moirandat C. How risky are pinholes in gloves? A rational appeal for the integrity of gloves for isolators. PDA J Pharm Sci Technol PDA. 2011;65(3):227-41.

200. Simon L, Halilou M-C, Gladieff L, Gadiou M, Herin F, Hennebelle I, et al. Hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): evaluation, prevention and policies to avoid occupational exposure for operating room personnel. Bull Cancer (Paris). 2009;96(10):971-7.

201. NF EN 16523-1+A1 - Octobre 2018 [Internet]. [consulté le 10 nov 2020]. Disponible sur: https://www.boutique.afnor.org/norme/nf-en-16523-1a1/ determination-de-la-resistance-des-materiaux-a-la-permeation-par-des-produits-chimiques-partie-1-permeation-par-des-produits-chi/article/920242/fa194524

202. NF EN 166 - Janvier 2002 [Internet]. [consulté le 6 déc 2020]. Disponible sur: https://www.boutique.afnor.org/norme/nf-en-166/protection-individuelle-de-l-oeil-specifications/article/730220/fa048755

203. BS EN 13795-1:2019 - Avril 2019 [Internet]. [consulté le 24 déc 2020]. Disponible sur: https://www.boutique.afnor.org/norme/bs-en-13795-12019/vetements-et-champs-chirurgicaux-exigences-et-methodes-d-essai/article/927672/eu158129

204. ANSi/AAMi PB70:2012 - Liquid Barrier Performance and Classification of Protective Apparel and Drapes Intended for Use in Health Care Facilities. American National Standards Institute (ANSI) and Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMi).

205. Regulation (EU) 2016/425 of the European Parliament and of the Council of 9 March 2016. Personal protective equipment and repealing Council Directive 89/686/EEC.

206. Balty I. Appareils de protection et bioaérosols : quelle est l'efficacité des médias filtrants ? INRS - Hygiène Sécurité Trav 2010. (4ème trimestre 2010-221).

207. NF EN 14683+AC - Août 2019 [Internet]. [consulté le 11 nov 2020]. Disponible sur: https://www.boutique.afnor.org/norme/nf-en-14683ac/masques-a-usage-medical-exigences-et-methodes-d-essai/article/929935/fa197697

208. NF EN 149/IN1 - Septembre 2009 [Internet]. [consulté le 11 nov 2020]. Disponible sur: https://www.boutique.afnor.org/norme/nf-en-149-in1/appareils-de-protection-respiratoire-demi-masques-filtrants-contre-les-particules-exigences-essais-marquage/article/716420/fa158002

209. Connor T, McLauchlan R, Vandenbroucke J. International Society of Oncology Pharmacy Practitioners Standards Committee. ISOPP standards of practice. Safe handling of cytotoxics. J Oncol Pharm Pract. 2007;13(3_suppl):1-2.

210. Article L4121-1 - Code du travail - Légifrance [Internet]. [consulté le 6 déc 2020]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000035640828/

211. Directive (UE) 2019/130 du Parlement européen et du Conseil du 16 janvier 2019 portant modification de la directive 2004/37/CE concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes ou mutagènes au travail (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE.) [Internet]. [consulté le 6 déc 2020]. Disponible sur: http://data.europa.eu/eli/dir/2019/130/oj/fra

212. Livre IV : Prévention de certains risques d'exposition (Articles R4411-1 à R4462-36) - Légifrance [Internet]. [consulté le 11 nov 2020]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072050/LEGISCTA000018490113/#LEGISCTA000018531164

213. Ames BN, Mccann J, Yamasaki E. Methods for detecting carcinogens and mutagens with the Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test. Mutat Res. 1975;31(6):347-64.

214. 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. 1986;22(12):1489-93.

215. Barale R, Sozzi G, Toniolo P, Borghi O, Reali D, Loprieno N, et al. Sister-chromatid exchanges in lymphocytes and mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. Mutat Res. 1985;157(2-3):235-40.

216. Moretti M, Grollino MG, Pavanello S, Bonfiglioli R, Villarini M, Appolloni M, et al. Micronuclei and chromosome aberrations in subjects occupationally exposed to antineoplastic drugs: a multicentric approach. Int Arch Occup Environ Health. 2015;88(6):683-95.

217. Tanimura M, Yamada K, Sugiura S, Mori K, Nagata H, Tadokoro K, et al. An Environmental and Biological Study of Occupational Exposure to Cyclophosphamide in the Pharmacy of a Japanese Community Hospital Designated for the Treatment of Cancer. J Health Sci. 2009;55(5):750-6.

218. O'Connell TM. Recent advances in metabolomics in oncology. Bioanalysis. 2012;4(4):431-51.

219. Sarosiek I, Schicho R, Blandon P, Bashashati M. Urinary metabolites as noninvasive biomarkers of gastrointestinal diseases: A clinical review. World J Gastrointest Oncol. 2016;8(5):459-65.

220. Ashley L, Dexter R, Marshall F, McKenzie B, Ryan M, Armitage G. Improving the safety of chemotherapy administration: an oncology nurse-led failure mode and effects analysis. Oncol Nurs Forum. 2011;38(6):E436-444.

221. Lago P, Bizzarri G, Scalzotto F, Parpaiola A, Amigoni A, Putoto G, et al. Use of FMEA analysis to reduce risk of errors in prescribing and administering drugs in paediatric wards: a quality improvement report. BMJ Open. 2012;2(6).

222. Lê LMM, Reitter D, He S, Bonle FT, Launois A, Martinez D, et al. Safety analysis of occupational exposure of healthcare workers to residual contaminations of cytotoxic drugs using FMECA security approach. Sci Total Environ. 2017;599-600:1939-44.

223. Kieffer C, Verhaeghe P, Lagrassa S, Grégoire R, Moussaoui Z, Casteras-Ducros C, et al. Preventing the contamination of hospital personnel by cytotoxic agents: evaluation and training of the para-professional healthcare workers in oncology units. Eur J Cancer Care (Engl). 2015;24(3):404-10.

224. Daupin J, Atkinson S, Bédard P, Pelchat V, Lebel D, Bussières J-F. Medication errors room: a simulation to assess the medical, nursing and pharmacy staffs' ability to identify errors related to the medication-use system. J Eval Clin Pract. 2016; 22(6):907-916.

225. Johnston MJ, Paige JT, Aggarwal R, Stefanidis D, Tsuda S, Khajuria A, et al. An overview of research priorities in surgical simulation: what the literature shows has been achieved during the 21st century and what remains. Am J Surg. 2016;211(1):214-25.

226. Ryall T, Judd BK, Gordon CJ. Simulation-based assessments in health professional education: a systematic review. J Multidiscip Healthc. 2016;9:69-82.

227. Boiano JM, Steege AL, Sweeney MH. Adherence to safe handling guidelines by health care workers who administer antineoplastic drugs. J Occup Environ Hyg. 2014;11(11):728-40.

228. Boiano JM, Steege AL, Sweeney MH. Adherence to Precautionary Guidelines for Compounding Antineoplastic Drugs: A Survey of Nurses and Pharmacy Practitioners. J Occup Environ Hyg. 2015;12(9):588-602.

229. Tanimura M, Yamada K, Sugiura S, Mori K, Nagata H, Tadokoro K, et al. An Environmental and Biological Study of Occupational Exposure to Cyclophosphamide in the Pharmacy of a Japanese Community Hospital Designated for the Treatment of Cancer. J Health Sci. 2009;55(5):750-6.

230. Ramphal R, Bains T, Vaillancourt R, Osmond MH, Barrowman N. Occupational exposure to cyclophosphamide in nurses at a single center. J Occup Environ Med Am Coll Occup Environ Med. 2014;56(3):304-12.

231. Queruau Lamerie T, Nussbaumer S, Décaudin B, Fleury-Souverain S, Goossens J-F, Bonnabry P, et al. Evaluation of decontamination efficacy of cleaning solutions on stainless steel and glass surfaces contaminated by 10 antineoplastic agents. Ann Occup Hyg. 2013;57(4):456-69.

232. Nussbaumer S, Geiser L, Sadeghipour F, Hochstrasser D, Bonnabry P, Veuthey J-L, et al. Wipe sampling procedure coupled to LC-MS/MS analysis for the simultaneous determination of 10 cytotoxic drugs on different surfaces. Anal Bioanal Chem. 2012;402(8):2499-509.

233. Canal-Raffin M, Khennoufa K, Martinez B, Goujon Y, Folch C, Ducint D, et al. Highly sensitive LC-MS/MS methods for urinary biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide, ifosfamide, and methotrexate antineoplastic drugs and routine application. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2016;S1570-0232(16)31088-1.

234. Sen IS. Platinum group element pollution is a growing concern in countries with developing economy. Environ Sci Technol. 2013;47(24):13903-4.

235. Rentschler G, Rodushkin I, Cerna M, Chen C, Harari F, Harari R, et al. Platinum, palladium, rhodium, molybdenum and strontium in blood of urban women in nine countries. Int J Hyg Environ Health. 2018;221(2):223-30.

236. Villa A, Molimard M, Bignon E, Martinez B, Rouyer M, Mathoulin-Pelissier S, et al. Study protocol for the assessment of nurses internal contamination by antineoplastic drugs in hospital centres: a cross-sectional multicentre descriptive study. BMJ Open. 2019;9(11):e033040.

237. Dumez H, Guetens G, De Boeck G, Highley MS, de Bruijn EA, van Oosterom AT, et al. In vitro partition of irinotecan (CPT-11) in human volunteer blood: the influence of concentration, gender and smoking. Anticancer Drugs. 2005;16(8):893-5.

238. Taguchi T, Tsukagoshi S, Furue H, Niitani H, Noda K. Phase I clinical study of oxaliplatin. Gan To Kagaku Ryoho. 1998;25(12):1899-907.

239. Chaney SG, Campbell SL, Temple B, Bassett E, Wu Y, Faldu M. Protein interactions with platinum–DNA adducts: from structure to function. J Inorg Biochem. 2004;98(10):1551-9.

240. Chaney SG, Campbell SL, Bassett E, Wu Y. Recognition and processing of cisplatin- and oxaliplatin-DNA adducts. Crit Rev Oncol Hematol. 2005;53(1):3-11.

241. Shu P, Zhao T, Wen B, Mendelsohn-Victor K, Sun D, Friese CR, et al. Application of an innovative high-throughput liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for simultaneous analysis of 18 hazardous drugs to rule out accidental acute chemotherapy exposures in health care workers. J Oncol Pharm Pract. 2020;26(4):794-802.

242. Cesbron A, Saussereau E, Mahieu L, Couland I, Guerbet M, Goullé J-P. Metallic profile of whole blood and plasma in a series of 106 healthy volunteers. J Anal Toxicol. 2013;37(7):401-5.

243. Falcy M, Ndaw S, Pillière F. Cytotoxiques : évaluation des risques professionnels. Encycl Méd-Chir EMC Pathol Prof L'environnement Elsevier Masson SAS Issy-les-Moulineaux 2015 Vol 10 N°1 16-545-05.

244. Izzo V, Charlier B, Bloise E, Pingeon M, Romano M, Finelli A, et al. A UHPLC-MS/MS-based method for the simultaneous monitoring of eight antiblastic drugs in plasma and urine of exposed healthcare workers. J Pharm Biomed Anal. 2018;154:245-51.

245. Lepage N, Pires S, Even D, Kassou J, Lartigau I, Lefranc D, et al. Intérêt de la biométrologie et des prélèvements surfaciques dans l'évaluation de l'exposition professionnelle aux cytotoxiques en milieu hospitalier. Arch Mal Prof Environ. 2016;77(3):475.

246. Food and Drug Administration (FDA) Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation, US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, 2018.

247. Guideline on Bioanalytical Method Validation. European Medicines Agency (EMA) and Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); juill 2011.

248. Atsumi R, Suzuki W, Hakusui H. Identification of the metabolites of irinotecan, a new derivative of camptothecin, in rat bile and its biliary excretion. Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst. 1991;21(9):1159-69.

249. Baylatry M-T, Joly A-C, Pelage J-P, Bengrine-Lefevre L, Prugnaud J-L, Laurent A, et al. Simple liquid chromatography method for the quantification of irinotecan and SN38 in sheep plasma: application to in vivo pharmacokinetics after pulmonary artery chemoembolization using drug eluting beads. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2010;878(9-10):738-42.

250. Ahn G, Park DM, Park JW, Kim H-Y, Cho J-Y, Rhee S, et al. A rapid, simple and reliable HPLC-triple quadrupole tandem mass spectrometer method for a simultaneous quantification of irinotecan and its active metabolite 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN38) in mouse plasma. Biomed Chromatogr. 2014;28(7):919-22.

251. Basu S, Zeng M, Yin T, Gao S, Hu M. Development and validation of an UPLC-MS/MS method for the quantification of irinotecan, SN-38 and SN-38 glucuronide in plasma, urine, feces, liver and kidney: Application to a pharmacokinetic study of irinotecan in rats. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2016;1015-1016:34-41.

252. Chen X, Peer CJ, Alfaro R, Tian T, Spencer SD, Figg WD. Quantification of irinotecan, SN38, and SN38G in human and porcine plasma by ultra high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its application to hepatic chemoembolization. J Pharm Biomed Anal. 2012;62:140-8.

253. Marangon E, Posocco B, Mazzega E, Toffoli G. Development and validation of a high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the simultaneous determination of irinotecan and its main metabolites in human plasma and its application in a clinical pharmacokinetic study. PloS One. 2015;10(2):e0118194.

254. 2002/657/CE: Décision de la Commission du 12 août 2002 portant modalités d'application de la directive 96/23/CE du Conseil en ce qui concerne les performances des méthodes d'analyse et l'interprétation des résultats (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [notifiée sous le numéro C(2002) 3044] [Internet]. Publications Office of the European Union; 2002 [consulté le 3 janv 2021]. Disponible sur: http://op.europa.eu/fr/publication-detail/-/publication/ed928116-a955-4a84-b10a-cf7a82bad858/language-fr

255. Currie LA, Nomenclature in evaluation of analytical methods including detection and quantification capabilities (IUPAC Recommendations 1995), Pure Appl. Chem. 67 (1995) 1699–1723.

256. Gao S, Tao Z, Zhou J, Wang Z, Yun Y, Li M, et al. One-Step Solid Extraction for Simultaneous Determination of Eleven Commonly Used Anticancer Drugs and One Active Metabolite in Human Plasma by HPLC-MS/MS. J Anal Methods Chem. 2018;2018:7967694.

257. Bansal T, Awasthi A, Jaggi M, Khar RK, Talegaonkar S. Development and validation of reversed phase liquid chromatographic method utilizing ultraviolet detection for quantification of irinotecan (CPT-11) and its active metabolite, SN-38, in rat plasma and bile samples: application to pharmacokinetic studies. Talanta. 2008;76(5):1015-21.

258. Herviou P, Richard D, Roche L, Pinguet J, Libert F, Eschalier A, et al. Determination of irinotecan and SN38 in human plasma by TurboFlow™ liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Pharm Biomed Anal. 2016;118:284-91.

259. Akimoto K, Kawai A, Ohya K. Kinetic studies of the hydrolysis and lactonization of camptothecin and its derivatives, CPT-11 and SN-38, in aqueous solution. Chem Pharm Bull (Tokyo). 1994;42(10):2135-8.

260. Corona G, Elia C, Casetta B, Toffoli G. Fast liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for routine assessment of irinotecan metabolic phenotype. Ther Drug Monit. 2010;32(5):638-46.

261. D'Esposito F, Tattam BN, Ramzan I, Murray M. A liquid chromatography/electrospray ionization mass spectrometry (LC-MS/MS) assay for the determination of irinotecan (CPT-11) and its two major metabolites in human liver microsomal incubations and human plasma samples. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2008;875(2):522-30.

262. Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine [Internet]. [consulté le 6 déc 2020]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000025441587/2021-01-10/

263. Chalret du Rieu Q, White-Koning M, Picaud L, Lochon I, Marsili S, Gladieff L, et al. Population pharmacokinetics of peritoneal, plasma ultrafiltrated and protein-bound oxaliplatin concentrations in patients with disseminated peritoneal cancer after intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion of oxaliplatin following cytoreductive surgery: correlation between oxaliplatin exposure and thrombocytopenia. Cancer Chemother Pharmacol. sept 2014;74(3):571-82.

264. Munker S, Kilo S, Röß C, Jeitner P, Schierl R, Göen T, et al. Exposure of the German general population to platinum and rhodium - Urinary levels and determining factors. Int J Hyg Environ Health. 2016;219(8):801-10.

265. Benizri F, Dalifard B, Zemmour C, Henriquet M, Fougereau E, Le Franc B. DrugCam®-An intelligent video camera system to make safe cytotoxic drug preparations. Int J Pharm. 2016;502(1-2):198-207.

266. Zhang W, Dutschman GE, Li X, Ye M, Cheng Y-C. Quantitation of Irinotecan and its two major metabolites using a liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometric. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2009;877(27):3038-44.

267. Mettre en oeuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé. Des concepts à la pratique [Internet]. HAS; mars 2012. (Amélioration des pratiques et sécurité des soins). [consulté le 6 déc 2020]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_gdr_pages1a64.pdf

268. Swamidass PM. Deming cycle plan-do-check act (PDCA) [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2000 [consulté le 27 déc 2020]. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/1-4020-0612-8_229

269. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. To Err is Human: Building a Safer Health System [Internet]. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, éditeurs. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK225182/

270. La culture de sécurité des soins : du concept à la pratique. Haute Autorité de Santé (HAS); 2010.

271. Hofmann D, Mark B. An Investigation of the Relationship between Safety Climate and Medication Errors as Well as Other Nurse and Patient Outcomes. Vol. 59. 2006. 847 p.

272. Bonner AF, Castle NG, Men A, Handler SM. Certified nursing assistants' perceptions of nursing home patient safety culture: is there a relationship to clinical outcomes? J Am Med Dir Assoc. 2009;10(1):11-20.

273. Arrêté du 29 septembre 2017 portant homologation de la décision n° 2017-DC-0591 de l'Autorité de sûreté nucléaire du 13 juin 2017 fixant les règles techniques minimales de conception auxquelles doivent répondre les locaux dans lesquels sont utilisés des appareils électriques émettant des rayonnements X - Légifrance [Internet]. [consulté le 12 déc 2020]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000035804014

274. Haynes AB, Weiser TG, Berry WR, Lipsitz SR, Breizat A-HS, Dellinger EP, et al. A Surgical Safety Checklist to Reduce Morbidity and Mortality in a Global Population. N Engl J Med. 2009;360(5):491-9.

275. Spearman J, Tsavellas G, Nichols P. Current attitudes and practices towards diathermy smoke. Ann R Coll Surg Engl. 2007;89(2):162-5.

276. Ross K. 3rd edition. Surgical smoke evacuators: a primer. Surgical services management, vol. 3. Denver (CO): AORN; 1997.

277. NF EN 1822-1 - Avril 2019 [Internet]. [consulté le 7 déc 2020]. Disponible sur: https://www.boutique.afnor.org/ norme/nf-en-1822-1/filtres-a-air-a-haute-efficacite-epa-hepa-et-ulpa-partie-1-classification-essais-de-performance-et-marquage/article/904870/fa188685

278. Ulmer BC. 3rd edition. Air quality in the operating room. Surgical services management, vol. 3. Denver (CO): AORN; 1997.

279. American Society of Heating, Refrigerating and Air-Conditioning Engineers, Inc. Ventilation of health care facilities. ANSI/ASHRAE/ASHE addendum to ANSI/ASHRAE/ASHE Standard 170–2008, 2008.

280. Limchantra IV, Fong Y, Melstrom KA. Surgical Smoke Exposure in Operating Room Personnel: A Review. JAMA Surg. 01 2019;154(10):960-7.

281. Connor TH. An Evaluation of the Permeability of Disposable Polypropylene-Based Protective Gowns to a Battery of Cancer Chemotherapy Drugs. Appl Occup Environ Hyg. 1993;8(9):785-9.

282. Connor TH. Permeability of nitrile rubber, latex, polyurethane, and neoprene gloves to 18 antineoplastic drugs. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 1999;56(23):2450-3.

283. OSHA Technical Manual (OTM) | Section VI: Chapter 2 - Controlling Occupational Exposure To Hazardous Drugs. [Internet]. [consulté le 7 déc 2020]. Disponible sur: www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html.

284. Irinotecan. USP. Volume 1. Drug Information For The Health Care Professional. Th ed. Englewood, Colorado: Micromedex, Inc; 2000.

285. Cass Y, Musgrave CF. Guidelines for the safe handling of excreta contaminated by cytotoxic agents. Am J Hosp Pharm. 1992;49(8):1957-8.

286. Yodaiken RE, Bennett D. OSHA work-practice guidelines for personnel dealing with cytotoxic (antineoplastic) drugs. Occupational Safety and Health Administration. Am J Hosp Pharm. 1986;43(5):1193-204.

287. Ametsbichler P, Böhlandt A, Nowak D, Schierl R. Occupational exposure to cisplatin/oxaliplatin during Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC)? Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol. 2018;44(11):1793-9.

288. Esquis P, Consolo D, Magnin G, Pointaire P, Moretto P, Ynsa MD, et al. High intra-abdominal pressure enhances the penetration and antitumor effect of intraperitoneal cisplatin on experimental peritoneal carcinomatosis. Ann Surg. 2006;244(1):106-12.

289. Elias D, Antoun S, Goharin A, Otmany AE, Puizillout JM, Lasser P. Research on the best chemohyperthermia technique of treatment of peritoneal carcinomatosis after complete resection. Int J Surg Investig. 2000;1(5):431-9.

290. Ortega-Deballon P, Facy O, Jambet S, Magnin G, Cotte E, Beltramo JL, et al. Which method to deliver hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin? An experimental comparison of open and closed techniques. Ann Surg Oncol. 2010;17(7):1957-63.

291. 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. 2008;98(4):242-6.

292. Löffler M, Seyfried N, Burkard M, Oswald B, Tolios A, Yurttas C, et al. Short-term oxaliplatin exposure according to established hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) protocols lacks effectiveness in vitro and ex vivo. 2019. (Preprint https://doi.org/10.1101/709055).

293. Ubink I, Bolhaqueiro ACF, Elias SG, Raats D a. E, Constantinides A, Peters NA, et al. Organoids from colorectal peritoneal metastases as a platform for improving hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Br J Surg. 2019;106(10):1404-14.

294. Rapport d'étude : Évaluation des compétences des professionnels de santé et certification des établissements de santé. Haute Autorité de Santé (HAS); nov 2015.

295. America's Authentic Government Information. H.R. 855 To amend the Public Health Service Act to authorize medical simulation enhancement programs, and for other purposes. 111th Congress 1st session. GPO; 2009.

296. Etat de l'art (national et international) en matière de pratiques de simulation dans le domaine de la santé - Dans le cadre du développement professionnel continu (DPC) et de la prévention des risques associés aux soins. Haute Autorité de Santé (HAS); 2012.

297. Boet S, Jaffrelot M, Naik VN, Brien S, Granry J-C. La simulation en santé en Amérique du Nord : état actuel et évolution après deux décennies. Ann Fr Anesth Réanimation. 2014;33(5):353-7.

298. Arrêté du 27 juillet 2006 modifiant différents arrêtés relatifs aux membres d'équipage de conduite d'avions | Legifrance [Internet]. [consulté le 11 mars 2020]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2006/7/27/EQUA0601623A/jo

299. Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires [Internet]. 2009-879 juill 21, 2009. [consulté le 6 déc 2020] Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000020879475/

300. Instruction DGOS/PF2/2013/298 du 12 juillet 2013 relative au Programme national pour la sécurité des patients - Légifrance [Internet]. [consulté le 3 janv 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/circulaire/id/37284

301. Guide de bonnes pratiques en matière de simulation en santé. Évaluation et amélioration des pratiques. Haute Autorité de Santé (HAS); déc 2012.

302. Guide méthodologique à destination des établissements de santé - certification V2014. Haute Autorité de Santé (HAS); juil 2015.

303. Simulation en santé et gestion des risques. Guide méthodologique. Haute Autorité de Santé (HAS); fév 2019.

304. Chiniara G. Simulation médicale pour acquisition des compétences en anesthésie. In: Société française d'anesthésie et de réanimation, ed. Congrès national d'anesthésie et de réanimation 2007. Conférences d'actualisation. Paris: SFAR; 2007. p. 41-9.

305. Issenberg SB, McGaghie WC, Petrusa ER, Lee Gordon D, Scalese RJ. Features and uses of high-fidelity medical simulations that lead to effective learning: a BEME systematic review. Med Teach. 2005;27(1):10-28.

306. Kirkpatrick DL. Evaluating Training Programs: The Four Levels. ReadHowYouWant.com; 2009. 570 p.

307. Ziv A, Wolpe PR, Small SD, Glick S. Simulation-based medical education: an ethical imperative. Acad Med J Assoc Am Med Coll. 2003;78(8):783-8.

308. Hudson J, Ratnapalan S. Teaching clinical skills with patient resources. Can Fam Physician. 2014;60(7):674-7.

309. Alvarez J, Djaouti D, Rampnoux O. Apprendre avec les Serious Games ? Réseau Canopé. 2017.

310. Dale E. Audiovisual methods in teaching. Dryden Press; 1969. 748 p.

311. Barsuk JH, Cohen ER, Feinglass J, McGaghie WC, Wayne DB. Use of simulation-based education to reduce catheter-related bloodstream infections. Arch Intern Med. 2009;169(15):1420-3.

312. Theilen U, Fraser L, Jones P, Leonard P, Simpson D. Regular in-situ simulation training of paediatric Medical Emergency Team leads to sustained improvements in hospital response to deteriorating patients, improved outcomes in intensive care and financial savings. Resuscitation. 2017;115:61-7.

313. Fung L, Boet S, Bould MD, Qosa H, Perrier L, Tricco A, et al. Impact of crisis resource management simulation-based training for interprofessional and interdisciplinary teams: A systematic review. J Interprof Care. 2015;29(5):433-44.

314. Coppens I, Verhaeghe S, Van Hecke A, Beeckman D. The effectiveness of crisis resource management and team debriefing in resuscitation education of nursing students: A randomised controlled trial. J Clin Nurs. 2018;27(1-2):77-85.

315. Sécurité du patient : la HAS se mobilise pour réduire les risques associés aux soins. Dossier de presse. Haute Autorité de Santé (HAS); 2015.

316. Cook DA, Hatala R, Brydges R, Zendejas B, Szostek JH, Wang AT, et al. Technology-enhanced simulation for health professions education: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2011;306(9):978-88.

317. Vallée A, Blacher J, Cariou A, Sorbets E. Blended Learning Compared to Traditional Learning in Medical Education: Systematic Review and Meta-Analysis. J Med Internet Res. 2020;22(8):e16504.

318. Baromètre du numérique 2017 [Internet]. Ministère de l'économie et des finances; [consulté le 3 janv 2021]. Report No: 17ème édition. Disponible sur: https://www.arcep.fr/uploads/tx_gspublication/barometre_du_numerique-2017-271117.pdf

319. Dussart C. Transformation numérique des entreprises : faites-en votre priorité ! Gestion. 2017;42(2):86-9.

320. Delorme P, Djellalil J. La transformation digitale : saisir les opportunités du numérique pour l'entreprise. Dunod; 2015.

321. Bruno S. L'e-santé et la télémédecine. Lavoisier; 2013. 319 p.

322. Révolution digitale - Un nouveau rôle pour les acteurs du numérique ? Syntec numérique. Syntec; 2017. (Livre Blanc Innovation & Technologies).

323. Enseignement supérieur : mythes et réalités de la révolution digitale | Cairn.info [Internet]. [consulté le 21 févr 2020]. Disponible sur: https://www.cairn.info/revue-gerer-et-comprendre-2016-4-p-28.html

324. Charles N, Delpech Q. Investir dans l'internationalisation de l'enseignement supérieur. Fr Strat. janv 2015;

325. Guide pour l'évaluation des infrastructures de simulation en santé. Sécurité des patients - Gérer les risques. Haute Autorité de Santé (HAS); 2015.

326. Charlier B. Les MOOC : une innovation à analyser. Distances Médiations Savoirs Distance Mediat Knowl [Internet]. février 2014 [consulté le 21 févr 2020]. Disponible sur: http://journals.openedition.org/dms/531

327. Dufour H. La classe inversée. Technologie n°193 [Internet]. [consulté le 20 déc 2020]; Disponible sur: http://eduscol.education.fr/sti/ressources_techniques/la-classe-inversee-technologie-ndeg193#fichiers-liens

328. Stickel M, Liu Q. Les retombées de la méthode de la salle de classe inversée : comportements, perceptions et résultats d'apprentissage des étudiants, Toronto, Conseil ontarien de la qualité de l'enseignement supérieur. 2015 [Internet]. [consulté le 6 déc 2020]. Disponible sur: https://heqco.ca/fr/pub/les-retombees-de-la-methode-de-la-salle-de-classe-inverse-comportements-perceptions-et-resultats-dapprentissage-des-etudiants/

329. Ritterfeld U, Cody M, Vorderer P. Serious Games: Mechanisms and Effects. Routledge; 2009. 553 p.

330. Kasbi Y. Les serious games: une révolution. Edipro; 2012. 306 p.

331. Wastiau P, Kearney C, Van der Berghe W. Quels usages pour les jeux électroniques en classe ? European Schoolnet, 2009 [Internet]. [consulté le 6 déc 2020]. Disponible sur: http://games.eun.org/upload/gis-full_report_fr.pdf

332. Djaouti D. Serious Games pour l'éducation : utiliser, créer, faire créer ? Tréma. 2016;(44):51-64.

333. Lelardeux C, Panzoli D, Alvarez J, Michel G, Lagarrigue P. Serious Game, Simulateur, Serious play : état de l'art pour la formation en santé. e-virtuoses / SEGAMED; 2012;

334. De Gagne JC, Park HK, Hall K, Woodward A, Yamane S, Kim SS. Microlearning in Health Professions Education: Scoping Review. JMIR Med Educ [Internet]. 23 juill 2019 [consulté le 28 déc 2020]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6683654/

335. Atsou S, Balancier P. L'e-learning, une solution pour votre entreprise ! Edipro; 2009. 146 p.

336. Benraouane SA. Guide pratique du e-learning: Conception, stratégie et pédagogie avec Moodle. Dunod; 2011. 172 p.

337. Kurrek MM, Devitt JH. The cost for construction and operation of a simulation centre. Can J Anaesth J Can Anesth. 1997;44(11):1191-5.

338. Zendejas B, Wang AT, Brydges R, Hamstra SJ, Cook DA. Cost: the missing outcome in simulation-based medical education research: a systematic review. Surgery. 2013;153(2):160-76.

339. Alinier G, Granry JC. Créer un centre de simulation et le rendre viable. La simulation en santé - De la théorie à la pratique. 2013;411-24.

340. Rapport d'étonnement de l'atelier serious games et table ronde autour de l'atelier. Cycle national 2010-2011 Promotion Benoît Mandelbrot. Institut des Hautes Etudes pour la Science et la Technologie.

341. Descotes G, Moine M, Beau F, Noyer V, Nicoulaud J-C, Divanon F, et al. Methodology to develop a virtual reality training for good practices in the preparation of anti-cancer drugs. Ann Pharm Fr. 2020;78(4):324-34.

342. Cherel A, Fazilleau L, Guillois B, Rodier S. Development of a 360° virtual reality-training course on drug management in neonatal intensive care units. Perfect En Pédiatrie. 2020;3(3):217-21.

343. Back DA, Behringer F, Haberstroh N, Ehlers JP, Sostmann K, Peters H. Learning management system and e-learning tools: an experience of medical students' usage and expectations. Int J Med Educ. 2016;7:267-73.

344. Paolis LTD, Mongelli A. Augmented Reality, Virtual Reality, and Computer Graphics: Third International Conference, AVR 2016, Lecce, Italy, June 15-18, 2016. Proceedings, Part II. Springer; 2016. 415 p.

345. Malbos E, Mestre DR, Note ID, Gellato C. Virtual reality and claustrophobia: multiple components therapy involving game editor virtual environments exposure. Cyberpsychology Behav Impact Internet Multimed Virtual Real Behav Soc. 2008;11(6):695-7.

346. Pozeg P, Palluel E, Ronchi R, Solcà M, Al-Khodairy A-W, Jordan X, et al. Virtual reality improves embodiment and neuropathic pain caused by spinal cord injury. Neurology. 2017;89(18):1894-903.

347. Gregory TM, Gregory J, Sledge J, Allard R, Mir O. Surgery guided by mixed reality: presentation of a proof of concept. Acta Orthop. 2018;89(5):480-3.

348. Collomp R, Wong F, Duquesne J, Bonan B, Decaudin B et al., La simulation en pharmacotechnie : concept général et intérêt dans la formation des opérateurs, Gerpac, présentation aux 12èmes journées européennes du groupe d'étude et de recherche sur la protection en atmosphère contrôlée (GERPAC) , Hyères, 1-3 octobre 2014.

349. Villeneuve V, Thyard E, Lemaire S, Bréchet S, Cance G, Camus M. Chambre des erreurs : outil de simulation pour améliorer la prise en charge des patients. Pharm Hosp Clin. 2015;50(3):319-20.

350. Oriol P, Fortier E, Grenier D. La chambre des erreurs, ludique et pédagogique. Rev Infirm. 2016;4856(221):1.

351. Berger P, Barbancon F, Chardain F. Chambre des erreurs en hémovigilance : un véritable outil pédagogique. Transfus Clin Biol. 2016;23(4):285.

Publications et communications

Publications internationales

1. ***Determination of ultra-traces of irinotecan and its metabolites in red blood cells and plasma for the assessment of caregivers' contamination*** S. RODIER, G. SAINT-LORANT, M. SINCE, R. CASTEL, S. LAGADU, J.M. GUILLOIT, A. FAVEYRIAL, F. DIVANON, R. DELEPEE ; ***Talanta - article soumis - janvier 2021***

2. ***Is the blood of surgeon performing HIPEC contaminated by irinotecan, its major metabolites and platinum compounds?*** G. SAINT-LORANT, S. RODIER, J.M. GUILLOIT, S. NDAW, M. MELCZER, S. LAGADU, A. PALIX, R. DELEPEE ; ***Pleura and Peritoneum - article en première révision - janvier 2021***

3. ***Is hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) safe for healthcare workers?*** S. RODIER, G. SAINT-LORANT, J.M. GUILLOIT, A. PALIX, F. DIVANON, F. SICHEL, R. DELEPEE ; ***Surgical Oncology - avril 2017*** DOI: 10.1016/j.suronc.2017.04.001

Communications orales

Internationales

1. ***Are surgeons contaminated during HIPEC?*** G. SAINT-LORANT, J.M. GUILLOIT, S. RODIER, R. CASTEL, A. PALIX, R. DELEPEE. ***Peritoneal Surface Oncology Group International Congress, septembre 2018***

2. ***What personal protective equipment for the surgeon during HIPEC?*** G. SAINT-LORANT, J.M. GUILLOIT, S. RODIER, R. CASTEL, A. PALIX, R. DELEPEE. ***32nd Annual Meeting of the European Society for Hyperthermic Oncology, mai 2018***

Nationales

1. ***Exposure to antineoplastic drugs and contamination risk of caregivers.*** S. RODIER, R. DELEPEE, R. CASTEL, J.M. GUILLOIT, A. PALIX, G. SAINT-LORANT. ***Journée Normandes de Recherche Biomédicale, novembre 2017***

2. ***Analyse de biomarqueurs de génotoxicité chez l'Homme par UHPLC-MS/MS: contribution à la compréhension de l'étiologie des cancers dans le contexte de l'exposome.*** R. DELEPEE, S. RODIER, A. CLERGE, H. ALAMIL, S. LAGADU, J.M. GUILLOIT, M. LECHEVREL, G. SAINT-LORANT, J. LE GOFF, Z. DAGHER. ***12ème Congrès Francophone sur les Sciences Séparatives et des Couplages de l'AFSEP, mars 2017***

Communications affichées

Internationales

1. ***Determination of the contamination of caregivers by Irinotecan during HIPEC.*** G. SAINT-LORANT, S. RODIER, S. LAGADU, J.M. GUILLOIT, A. PALIX, R. DELEPEE. ***European Environmental Mutagen and Genomics Society (EEMGS) Congress, mai 2019***

2. ***Validated UHPLC-MS/MS method for the quantification of irinotecan at ultra-trace level. Application to the determination of the contamination of caregivers.*** G. SAINT-LORANT, S. RODIER, S. LAGADU, J.M. GUILLOIT, A. PALIX, R. DELEPEE. ***32nd Annual Meeting of the European Society for Hyperthermic Oncology, septembre 2018***

Nationales

1. ***Détermination de la contamination des soignants par l'irinotécan au cours de la CHIP.*** S. LAGADU, G. SAINT-LORANT, S. RODIER, J.M. GUILLOIT, A. PALIX, R. DELEPEE. ***13ème Congrès Francophone sur les Sciences Séparatives et des Couplages de l'AFSEP, mars 2019***

2. ***Risque de contamination du personnel soignant au bloc opératoire lors de Chimiothérapies Hyperthermiques Intra-Péritonéales (CHIP) : mise au point de méthodes de dosage de chimiothérapies anticancéreuses.*** S. RODIER, G. SAINT-LORANT, R. DELEPEE, J.M. GUILLOIT, A. PALIX, R. DELEPEE. ***10èmes journées scientifiques du Cancéropôle Nord-Ouest, mai 2017***

3. ***Exposure to cancer chemotherapeutic agents and contamination risk of caregivers in the operating room during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.*** S. RODIER, R. DELEPEE, J.M. GUILLOIT, A. PALIX, G. SAINT-LORANT. ***1ère journée Normande de recherche biomédicale, septembre 2016***

Actions de vulgarisation scientifique

Evaluation des risques de contamination du personnel soignant par des anticancéreux M. MADELEINE, S. LAGADU, S. RODIER, G. SAINT-LORANT, R. DELEPEE. ***8èmes journées scientifiques de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques de Caen, novembre 2016***

Exposition et risques de contamination des soignants aux anticancéreux lors des chimiothérapies hyperthermiques intrapéritonéales

La chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale est une technique chirurgicale de première importance pour la prise en charge des patients atteints de carcinoses péritonéales. Cependant, elle expose les professionnels du bloc opératoire à un risque de contamination par les anticancéreux. L'analyse de la contamination de l'environnement et des soignants lors des CHIP n'a fait l'objet que d'une dizaine de publications entre 1980 et 2020. Au cours de cette thèse, nous avons mis au point et validé une méthode UHPLC-MS/MS de dosage plasmatique et érythrocytaire de l'irinotécan et de deux de ses métabolites, le SN-38 et l'APC. Parmi les prélèvements réalisés chez le chirurgien et l'interne de chirurgie lors des CHIP au CLCC de Caen, une contamination par l'irinotécan a été identifiée dans 20 des 21 échantillons sanguins, avec des concentrations maximales de 266 et 257 pg/mL respectivement au niveau plasmatique et érythrocytaire. Parallèlement, la recherche de contamination par l'oxaliplatine dans les mêmes matrices biologiques a permis de détecter des ultra-traces de platine de l'ordre d'une dizaine de pg/mL. Cette étude, unique par le nombre d'échantillons et l'analyse à la fois plasmatique et érythrocytaire de l'irinotécan et de deux principaux métabolites, fournit des données importantes pour la détermination d'indicateurs biologiques d'exposition pour les soignants impliqués en CHIP. Un dosage biologique régulier des anticancéreux devrait ainsi permettre de suivre les pratiques de manipulation des soignants, le respect des recommandations et l'efficacité des EPC et EPI. La stratégie de réduction des risques d'exposition doit également se baser sur un programme de formation par exemple par la simulation numérique, qui doit contribuer à améliorer le respect des pratiques de protection, voire à diminuer les valeurs de contamination biologique des soignants.

Mots clés : exposition professionnelle ; professionnels de santé ; anticancéreux ; chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) ; biométrologie.

Healthcare professionals' exposure and risk of contamination to antineoplastic drugs during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy is a surgical technique of major importance for the management of patients with peritoneal carcinomatosis. However, HIPEC exposes healthcare professionals of the operating room to a risk of contamination by antineoplastic drugs. The analysis of the contamination of the environment and of caregivers during HIPEC was the subject of only ten publications between 1980 and 2020. During this thesis, we developed and validated a UHPLC-MS/MS method for plasma and red blood cells assay of irinotecan and two of its metabolites, SN-38 and APC. Among the samples taken from the surgeon and the surgical resident during HIPEC at the CCC of Caen contamination by irinotecan was identified in 20 of the 21 samples, with maximum concentrations of 266 and 257 pg/mL, respectively in plasma and red blood cells. SN-38 and APC have also been identified in some samples. At the same time, the monitoring for oxaliplatin contamination in the same biological matrices has highlighted ultra-traces of platinum in the order of ten pg/mL. This study, unique in the number of samples and the analysis of irinotecan and two major metabolites in both plasma and red blood cells, contributes to the determination of biological indicators of exposure for caregivers exposed to irinotecan during HIPEC. Regular biological monitoring of antineoplastic drugs should thus help to monitor handling practices of caregivers, compliance with recommendations and the effectiveness of PPE and CPE. The exposure risk reduction strategy should also be based on a digital simulation training program, which should help improve compliance with protection practices, or even reduce the biological contamination values of healthcare professionals.

Keywords: occupational exposure; healthcare workers; antineoplastic drugs; hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC); biomonitoring.