

Chimiohyperthermie intrapéritonéale : évaluation, prévention et gestion des risques professionnels au bloc opératoire

*Hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy
(HIPEC): evaluation, prevention and policies to avoid occupational
exposure for operating room personnel*

L. Simon¹, M.-C. Halilou¹, L. Gladieff², M. Gadiou¹, F. Herin³, I. Hennebelle^{4,5}, É. Chatelut⁵, G. Ferron^{5,6}

¹IBODE, bloc opératoire

²Département d'oncologie médicale

³Service de santé au travail

⁴Chargée de la prévention des risques professionnels

⁵Pharmacologie clinique et expérimentale des médicaments anticancéreux EA 3035

⁶Département de chirurgie oncologique

Institut Claudius-Regaud, centre de recherche et de lutte contre le cancer, 20-24, rue du Pont-Saint-Pierre,
31052 Toulouse, France

<ferron.gwenael@claudiusregaud.fr>

Article reçu le 28 avril 2009,
accepté le 11 juin 2009

Tirés à part : G. Ferron

Résumé. Le développement dans une équipe d'un projet de traitement des carcinomes péritonéaux associant des résections péritonéales étendues, des techniques de destruction et d'une technique de chimiohyperthermie intrapéritonéale représente une source d'angoisse pour le personnel. En effet, de nouveaux risques professionnels existent : risques de contamination par le cytotoxique, risques environnementaux (fumées, aérosolisation de la chimiothérapie). L'évaluation des risques d'exposition du personnel est une étape indispensable afin de prévenir, de gérer tout incident/accident, mais aussi de pouvoir informer le personnel. Une étroite collaboration avec les équipes d'hygiène, de soins et le service de santé au travail est nécessaire pour mener à bien ce travail. ▲

Mots clés : carcinome, risques professionnels, chimiothérapie intrapéritonéale, CHIP

Abstract. To develop a treatment strategy for peritoneal carcinomatosis using a combination of extended peritoneal resections, local destructive procedures and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy creates great concern between health-care workers involved in these procedures. New professional risks exist: risk of exposure to cytotoxic drugs, environmental risks (inhalation of smoke, aerosolization of chemotherapy agents). Information, education and training of healthcare workers is mandatory in order to ensure proper evaluation, prevention, and management of professional exposure risks in coordination with the occupational health office. ▲

Key words: carcinomatosis, occupational exposure, intraperitoneal chemotherapy, HIPEC

Introduction

Comme toute nouvelle technologie, l'introduction dans un bloc opératoire d'une technique de chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP) peut, à juste titre, générer des angoisses auprès d'un personnel médical et paramédical non informé.

Cette technique opératoire développée initialement dans quelques rares unités se diffuse maintenant auprès de nombreuses équipes compte tenu des résultats

obtenus dans le traitement des carcinomes péritonéaux [1, 2]. Elle consiste, après la résection ou la destruction complète de la maladie métastatique péritonéale, à injecter directement dans la cavité péritonéale, le plus souvent à ventre ouvert, de fortes concentrations de chimiothérapie. Cette chimiothérapie sera elle-même chauffée entre 41 et 43 °C en continu pendant 30 à 90 minutes en fonction du cytotoxique utilisé.

L'introduction de la chimiothérapie dans un bloc opératoire est une situation inhabituelle. Cette technique nécessite de plus l'acquisition de nouvelles pratiques, la gestion de machines sophistiquées analogues à celles utilisées pour l'hémodialyse et l'utilisation de techniques spécifiques de destruction génératrice de risques spécifiques.

La compréhension et l'adhésion de l'équipe médicale et paramédicale à cette thérapeutique ne peuvent se faire que par une formation optimale : par le biais de conférences, de partage et de retours d'expériences avec d'autres équipes, en collaboration avec le service de santé au travail.

Les risques professionnels liés à l'utilisation des produits cytotoxiques sont eux parfaitement connus et maîtrisés en oncologie médicale du fait de leur utilisation au quotidien : cisplatine, oxaliplatine, irinotécan, mitomycine C, doxorubicine (*tableau 1*). Dans le cas de la CHIP, ils sont majorés du fait du mode d'administration (à ventre ouvert), de leur quantité et concentration souvent plus importantes que lors d'injection intraveineuse, de la durée d'exposition directe (de 30 à 90 minutes) et de l'association à l'hyperthermie théoriquement génératrice d'une aérosolisation du cytotoxique [3]. En revanche, la fréquence d'exposition du personnel de bloc opératoire est moindre (le plus souvent moins d'une fois par semaine).

L'objectif de ce travail collaboratif paramédical et médical est de proposer un schéma cohérent d'évaluation, de prévention et de gestion des risques à l'attention des équipes mettant en place une procédure de CHIP.

La CHIP fait apparaître deux types de risques de contamination :

- les risques de contamination directe ;
- les risques de contamination environnementale.

Gestion du risque de contamination directe

La préparation des seringues du cytotoxique ne doit pas être réalisée au sein du bloc opératoire mais dans une pharmacie centralisée sous isolateur. Elle se fait une fois la certitude de la réalisation de la CHIP obtenue sur prescription médicale avec double vérification par l'oncologue médical et le pharmacien conformément aux règles de traçabilité du circuit du médicament.

Nous avons opté pour une préparation de la chimiothérapie sans dilution dans des seringues à embouts verrouillables identifiées (nom du patient ainsi que la dose exacte dans chaque seringue) et livrées sous double emballage transparent thermosoudé. Une préparation sous forme de poche est possible, mais il faudra tenir compte dans la dilution de la chimiothérapie du volume de chacune des poches.

Au bloc opératoire, le risque est celui de la projection du cytotoxique.

La prévention de tout accident d'exposition impose de réaliser ce genre de procédure dans le calme avec une équipe formée et entraînée. Le personnel doit connaître les consignes de sécurité en cas d'accident afin d'éviter de se mettre en danger.

Des équipements de protection individuelle (EPI) sont nécessaires. Le personnel présent en salle doit porter une tenue adaptée, idéalement à usage unique permettant en cas de projection directe de la retirer sans passage sur le visage, une casaque renforcée et des chaussures imperméables afin d'éviter tout contact cutané. Il doit également utiliser des lunettes enveloppantes avec visière à usage unique (minimisant le risque de projection oculaire) et un masque avec protection respiratoire type FFP2 (*filtrating face piece*) pour le personnel circulant (filtrant 94 % des particules) et FFP3 (filtrant 99,9 % des particules de 0,01 à 1 µm) pour le personnel réalisant la procédure (équipe chirurgicale stérile et équipe gérant la machine). Ces masques protègent contre les projections directes, l'aérosolisation de la chimiothérapie et également les fumées de combustion. Pour être efficace, ils doivent être soigneusement mis en place et hermétiques [3] (fiche pratique éditée par l'INRS : ED 105 — appareil de protection respiratoire et métiers de santé).

L'utilisation de gants non poudrés est classique à tout type d'intervention chirurgicale. Le chirurgien, qui pendant la procédure à ventre ouvert va brasser le cytotoxique dans la cavité péritonéale afin d'homogénéifier la diffusion du dialysat de chimiothérapie, devra lui porter une deuxième paire de gants, à longue manchette idéalement traitée nucléaire bactériologique et chimique (NBC). Ces gants doivent être, selon le fabricant, changés toutes les 30 minutes [4, 5].

Le personnel manipulant la chimiothérapie et gérant la machine doit porter les mêmes protections individuelles que l'équipe chirurgicale.

Tableau 1. Risques professionnels pour le personnel manipulant les principales substances utilisées en CHIP. Les phrases de risques (R XX) correspondent à une classification reconnue au niveau international pour tous les produits chimiques mis sur le marché. EPI correspondant à la préparation des chimiothérapies. Informations issues des données de fiches de sécurité correspondant au produit chimique pur (en poudre).

Nom	Phrases de risques	Effets sur la santé				Cancérogène Mutagène Reprotoxique Tératogène	Équipement de protection individuelle	
Oxaliplatine	R36/37/38 R 40	Inhalation Nocif Irritation du système respiratoire	Peau Nocif par absorption Irritation de la peau	Yeux Irritation	Ingestion Nocif	Organes cibles Lésions hépatiques Reins Oreilles Sang Système nerveux périphérique Moelle épinière Testicules Système reproducteur de la femme	Masque FFP1	Gants EN374-3 Lunettes Oui
Cisplatine	R25- R38-R41- R45-R62-R63	Nocif	Irritation Possible réaction allergique	Irritation	Nocif	Système nerveux central Métabolisme Moelle épinière Poumons Pancréas Reins Sang	FFP2	EN374-3 Oui
Doxorubicine	R45-R22	Nocif Irritation du système respiratoire	Nocif par absorption Irritation de la peau	Irritation	Nocif	Cœur Moelle épinière Sang foie	FFP2	EN374-3 Oui
Irinofécan	R22	Nocif Possible irritation du système respiratoire	Nocif par absorption Irritation de la peau	Irritation	Nocif	Foie Sang Rate Moelle épinière Thymus	FFP1	EN374-3 Oui
Mitomycine C		Nocif Irritation	Irritation	Irritation	Toxique	Foie Moelle osseuse	FFP2	EN374-3 Oui

L'utilisation d'un recirculateur avec réchauffeur est indispensable pour maintenir une température optimale du dialysat péritonéal de chimiothérapie. Peu de machines ont le marquage CE pour l'utilisation en CHIP [6]. Le choix de la machine dépendra à la fois des impératifs que l'on s'est fixés pour la réalisation de chimiohyperthermie régionale et de la technicité du personnel du bloc opératoire en gestion de système complexe type hémodialyse ou CEC. Cette machine doit permettre en plus du réchauffage et de la circulation de la chimiothérapie, un contrôle continu des températures intra-abdominales en plusieurs points pendant toute la durée de la procédure ainsi que l'édition d'un rapport en fin d'intervention afin d'en assurer la traçabilité. Notre choix s'est porté sur le Performer LRT[®] System (Rand Medolla, MO, Italie) qui possède des sécurités assurant une protection optimale pour le personnel : les tubulures utilisées pour son monitoring sont de type *luer lock* évitant tout risque de déconnexion et sont munies de clamps de sécurité en cas d'urgence. Des capteurs de pression sont installés de part et d'autre de chaque pompe, évitant tout risque de rupture d'une tubulure tournant à vide sur les galets de pompe comme par exemple en cas d'obstruction. L'injection du cytotoxique préparé en seringues ou en poche est réalisée par l'infirmière en charge de la machine par l'intermédiaire d'un site d'injection sécurisé avec un système antireflux, après vérification de la concordance dose prescrite-dose administrée. Le volume introduit dans la cavité abdominale est adaptable à tout moment minimisant le risque de débordement et s'adaptant à la morphologie de chaque patient. En cas d'urgence, il est possible d'arrêter immédiatement la circulation. En fin de procédure, les modes « rinçage » et « vidange » permettent le recueil complet du bain de CHIP dans un sac collecteur et la manipulation des tubulures ne contenant plus de chimiothérapie. La totalité du circuit est éliminé sans démontage avec des tubulures clampées évitant tout risque de projection ou de contamination de surface en fin d'intervention. Le principe de réchauffage direct de la chimiothérapie par une plaque (et non par un bain primaire) ainsi que les sécurités intrinsèques du Performer LRT[®] System excluent tout risque de brûlure du personnel ou du patient.

Tout risque de débordement, qui est une autre source possible de contamination, doit être prévenu. L'évaluation du volume de la cavité abdominale et l'utilisation

d'une machine permettant d'adapter le volume de dialysat introduit permettent de réduire ce risque. Une collaboration parfaite avec l'équipe d'anesthésie permet d'obtenir lors du temps de CHIP au moyen d'une curarisation adaptée un parfait relâchement de la paroi abdominale et d'éviter un réveil inopiné du patient pendant la procédure, qui serait responsable d'un débordement massif et d'un arrêt immédiat de la procédure. L'utilisation de champs opératoires munis de sac de recueil (type champ de césarienne) évite le risque de ruissellement de la chimiothérapie en cas de débordement ainsi que la mise en contact de celle-ci avec la peau du patient.

Après le traitement, tous les dispositifs entrés en contact avec le produit de chimiothérapie (gants, compresse, tubulures, sac de recueil contenant le produit cytotoxique) doivent être considérés comme des déchets classés dangereux. Ceux-ci doivent être manipulés avec précaution pendant tout le temps du démontage du circuit jusqu'à l'élimination dans un conteneur. En tant que tels, ils doivent être évacués dans des conteneurs jaunes portant le sigle déchets activité de soins à risque infectieux (DASRI). Ces conteneurs doivent être rigides, étanches, non compactables et de contenance d'au moins 50 litres. Leur remplissage ne doit pas dépasser la moitié du contenant. Ce type de déchet est incinéré à 850 °C. Pour les produits de chimiothérapie concentrés, il est recommandé de les incinérer à 1 200 °C afin de limiter le rejet de dioxines ou de furannes mais peu d'incinérateurs sont capables de garantir cette température [7].

Pour le personnel accueillant les patients en salle de surveillance postinterventionnelle (SSPI) puis en unité de soins intensifs (USI), il n'y a pas de risque de contamination par les exsudats ou les urines du patient. En effet, la demi-vie des cytostatiques utilisés pour ce type de traitement est courte, le lavage de la cavité abdominale en élimine toute trace et le passage plasmatique correspond à l'équivalent d'une cure intraveineuse de chimiothérapie.

En cas de contamination directe

En cas de projection directe sur la tenue, il est nécessaire de changer complètement de tenue, de préférence en la déchirant afin d'éviter tout passage sur le visage. Cette tenue doit, bien sûr, être éliminée comme un DASRI.

En cas de contamination cutanée, il faut éponger avec du papier absorbant puis nettoyer la peau avec du savon doux et rincer abondamment à l'eau. Cette procédure sera à renouveler trois fois de suite.

En cas de contamination oculaire, un rinçage abondant et immédiat est impératif au sérum physiologique pendant au moins 15 minutes. Un avis ophtalmologique doit être demandé en urgence.

Tout incident doit, bien sûr, être déclaré sur le registre d'accident du travail et en accident du travail.

En cas de contamination d'une surface

Toute projection doit être époncée le plus rapidement possible, puis la zone contaminée doit être essuyée avec du papier absorbant. Il faut alors procéder à trois lavages consécutifs au savon neutre et à l'eau. Pour finir la décontamination de surface, il faut appliquer des champs imbibés d'eau de Javel à 12 % pendant 30 minutes. Le personnel doit porter les EPI précédemment cités pendant cette manœuvre.

Comme dans de nombreux services d'oncologie, le bloc opératoire devrait disposer d'un kit d'urgence en cas de reversement accidentel, contenant savon, eau, papier absorbant, eau de Javel. Ce kit devra être immédiatement disponible en cas d'accident, permet d'éviter toute perte de temps et une gestion optimale et efficace. Le matériel utilisé devra être éliminé comme DASRI.

Gestion du risque de contamination environnementale

Le traitement des carcinomes péritonéaux entraîne l'exposition du personnel à des fumées. En effet, un des prérequis de ce type de traitement est la résection chirurgicale complète de la maladie péritonéale. En plus de procédures de péritonectomies utilisées, il est parfois nécessaire d'utiliser des techniques de destruction locale par électrovaporisation des nodules au moyen d'une électrode boule en mode section pure en haute énergie ou par l'utilisation de bistouri argon. Ces techniques génèrent une production importante de fumée irritante et toxique contenant des composés organiques (benzène, toluène, formaldéhyde), des produits de combustion (CO, CO₂, NO₂), des microorganismes (bactéries, champignons, virus) ainsi que des particules de fumée d'une taille de 0,01 à 200 µm. Ces composants sont hautement toxiques.

Une étude récente a montré que la contamination pendant une chirurgie de carcinome représente l'équivalent d'une consommation de six cigarettes [8]. On est donc face à une possible contamination chimique et biologique.

Afin de limiter leur inhalation et de maintenir un air de bonne qualité en salle opératoire, il est nécessaire d'utiliser au plus près de la source de production un système d'aspiration de fumée idéalement centralisé (afin de réduire la nuisance sonore par rapport à des systèmes d'aspiration individuels commercialisés) en y interposant un filtre absolu de type HEPA (*high efficiency particulate air filter unit*) capable d'arrêter 99,99 % des particules supérieures à 0,3 µm. L'utilisation d'un bistouri électrique avec aspiration intégrée permet d'associer ergonomie et efficacité de l'élimination des fumées. Le plafond de la salle d'opération devrait idéalement être équipé d'un flux laminaire (flux d'air vertical unidirectionnel ultrapropre, avec une légère surpression qui évacue les vecteurs de contamination vers l'extérieur). L'air de la salle opératoire doit être renouvelé au minimum de 50 à 60 volumes par heure, imposant donc que les portes de la salle soient maintenues fermées. Les masques avec équipements respiratoires (type FFP2 et 3), utilisés lors du temps de CHIP, sont efficaces pour la protection vis-à-vis des risques liés aux particules et aux microorganismes contenus dans ces fumées mais pas vis-à-vis des composés organiques et des gaz [3]. Il semble raisonnable de considérer que le nombre de personnes en salle doit être limité, tant pour les risques représentés par les fumées que pour ceux inhérents à la CHIP. Il n'existe pas d'étude permettant d'évaluer les risques à long terme d'exposition à ces fumées (altération de la fonction respiratoire, effet cancérogène), mais le principe de précaution s'impose.

Le risque de contamination par aérosolisation du cytotoxique (suspension de particules liquides ou solides) est un risque spécifique de la CHIP à ventre ouvert [3, 4, 9, 10] qui est la technique la plus communément utilisée en France. Il n'est que théorique, car les techniques de mesure ne sont pas assez précises pour mettre en évidence sur une surface ou dans l'air ambiant une quantité infime de produit de chimiothérapie exprimée en partie par million (ppm), échelle éminemment plus petite que les dosages utilisés en pharmacocinétique clinique. Les données présentes dans la littérature ne permettent pas d'évaluer correctement ce

risque. En effet, les analyses de l'atmosphère ou les frottis de surface réalisés ont donné des résultats trop variables pour pouvoir évaluer correctement cette exposition. Pour la même raison, les différents tests urinaires ou sanguins faits sur le personnel réalisant ce type de procédure ne doivent pas être considérés comme fiables pour la surveillance du personnel exposé. De plus, cette contamination dépend aussi du produit utilisé et du temps de traitement. La couverture du *coliseum* pendant le temps de CHIP par un champ adhésif ou par divers systèmes commercialisés permet certainement de minimiser ce risque de même que les autres mesures de protection individuelle ou collective déjà citées. L'utilisation de techniques à ventre fermé supprime ce risque mais a ses propres inconvénients, en particulier une moins bonne répartition de la chimiothérapie du fait de l'existence de flux préférentiels. Le développement actuel de technique laparoscopique permet de mixer les avantages des techniques à ventre ouvert (homogénéité des températures et de la diffusion de la chimiothérapie) avec ceux du ventre fermé (rapidité de montée en température, stabilité thermique, meilleure pénétration intratissulaire) tout en assurant une bonne protection du personnel [11]. Ces techniques ne sont encore qu'au stade expérimental et ne s'adresseront qu'à des patients n'ayant plus de carcinose au moment de la CHIP.

À l'heure actuelle, il n'existe pas de réglementation spécifique quant à l'exposition professionnelle aux cytotoxiques. Cependant, pour les cytotoxiques ayant une activité tératogène, mutagène et cancérigène suspectée ou reconnue, le décret CMR n° 2001-97 du 1^{er} février 2001 doit être appliqué conformément à la circulaire DRT n° 12 du 24 mai 2006 dans tout établissement où sont manipulés ces produits anticancéreux [7, 12, 13]. S'y ajoute le décret 2001-1016 du 5 novembre 2001 qui oblige l'employeur à évaluer tous les risques pour la santé et la sécurité des salariés et lors de tout changement ou introduction de nouvelles technologies. Les personnels exposés à ces nouveaux risques professionnels doivent être identifiés et bénéficier d'une surveillance médicale dite renforcée par le médecin du travail. Ce dernier consigne au maximum tous les ans dans leur dossier médical les conclusions des examens cliniques et les résultats de la surveillance biologique (NFS, plaquettes, transaminases, créatinémie). Dans ce contexte, le dossier médical de santé au travail doit être conservé 50 ans après la fin de l'exposition. L'Institut

national de la recherche et de la sécurité (INRS) travaille actuellement sur l'établissement de règles de protection et des recommandations concernant en particulier le suivi du personnel.

Il reste quelques précautions « de bon sens » : ne pas exposer des personnels ayant un désir de grossesse, ayant reçu récemment une chimiothérapie, ainsi que les femmes enceintes.

Conclusion

Le développement au sein d'une équipe d'une technique de chimiohyperthermie régionale (intrapéritonéale, intrathoracique, perfusion isolée de membre ou de pelvis) nécessite plus que jamais un travail collaboratif des équipes médicales paramédicales et médicotéchniques afin d'optimiser la prise en charge de ces patients tout en assurant une sécurité optimale du personnel. L'utilisation de conférence pour le personnel et de partage d'expérience avec des équipes entraînées est indispensable avant de mettre en route ce genre de thérapie. L'aide du service de santé du travail, des représentants du Comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail (CHSCT) et des personnes de l'entreprise en charge des risques professionnels permet de mettre en place une prévention efficace pour le personnel concerné qui comprend l'établissement des consignes de sécurité et de suivi, la mise en place d'EPI et d'équipement de protection collective (EPC), de formation et d'information des personnels en poste, d'un tri des déchets optimisés en accord avec la législation en vigueur.

Références

1. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe JM, *et al.* Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 681-5 (Epub 2008 Dec 22).
2. Eveno C, Dagois S, Guillot E, Gornet JM, Pocard M. Traitement des carcinoses péritonéales par chirurgie et chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale peropératoire (CHIP) : des nouveautés mais aussi des indications validées. *Bull Cancer* 2008 ; 95 : 141-5 (Review).
3. González-Bayón L, González-Moreno S, Ortega-Pérez G. Safety considerations for operating room personal during hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy perfusion. *Eur J Surg Oncol* 2006 ; 32 : 619-24 (Epub 2006 May 2 Review).
4. 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 : 186-91.

5. Schmid K, Boettcher MI, Pelz JO, 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 : 1222-5 (Epub 2006 June 19).
6. 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 : 242-6 (Review).
7. www.bmsfrance.fr/IMG/pdf/BMS_Guide_Dejets_2008_BD-VF.pdf_Low.pdf.
8. Naslund Andreasson S, et al. Peritonectomy with high voltage electrocautery generates higher levels of ultrafine smoke particles. Oral presentation at the "6th International workshop on peritoneal surface malignancy". Lyon 2008.
9. 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 : 85-92.
10. 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 : 623-6 (Epub 2007 Apr 3).
11. Ferron G, Gesson-Paute A, Classe JM, Querleu D. Feasibility of laparoscopic peritonectomy followed by intraperitoneal chemohyperthermia: an experimental study. *Gynecol Oncol* 2005 ; 99 : 358-61 (Epub 2005 Aug 19).
12. Décret n°2001-97 du 1^{er} février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction et modifiant le code du travail. www.legifrance.gouv.fr.
13. Circulaire DRT n°12 du 24 mai 2006 relative aux règles générales de prévention du risque chimique et aux règles particulières à prendre contre les risques d'exposition aux agents cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction. www.legifrance.gouv.fr.