

# Vos questions/nos réponses

## Aérosols de Pentacarinat® : quelle protection pour le personnel soignant ?

La réponse du Dr Gabriela Caetano, du département Études et assistance médicales, et d'Annabelle Guilleux, du département Expertise et conseil technique de l'INRS.



**Médecin du travail dans un centre hospitalier, je suis des personnels soignants qui manipulent et administrent le Pentacarinat® en aérosolthérapie aux patients. Quelles sont les données sur l'exposition, les risques professionnels, notamment pour la reproduction ? Quelles mesures de prévention et quel suivi médical sont à mettre en œuvre ?**

Pour mémoire, un aérosol est une suspension, dans un milieu gazeux (air, dans la plupart des cas), de particules liquides ou solides présentant une vitesse limite de chute négligeable. L'aérosolthérapie est le traitement par un principe actif délivré par voie d'aérosol et la nébulisation est la création d'un aérosol à partir d'une préparation liquide [1].

Le Pentacarinat®, dont la substance active est le diiséthionate de pentamidine, est un médicament sous forme de poudre appartenant à la famille des antileishmaniens et trypanocides. Il est administré sous forme d'aérosol ou en injection intramusculaire ou intraveineuse, après reconstitution en solution [2]. L'essentiel des informations publiées concerne l'utilisation du produit sous forme d'aérosols, en prévention des infections à *Pneumocystis jirovecii* chez l'immunodéprimé (notamment chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine – VIH – et à risque de pneumocystose, en cas d'intolérance ou de contre-indication au sulfaméthoxazole-triméthoprime).

Plusieurs publications datant des années 1990 documentent le **niveau d'exposition des soignants** à l'aérosolthérapie par pentamidine, avec des données issues de campagnes de métrologie et/ou biométrologie. Les résultats sont assez variables, avec des concentrations au niveau des voies respiratoires des soignants exposés allant de < 0,03 à 62 µg/m<sup>3</sup> sur 8 heures [3] et de 2 à 100 µg/m<sup>3</sup> pendant la durée d'un traitement [4]. Le médicament a été détecté dans les

urines de certains soignants à des valeurs proches de celles des patients traités par aérosol [5]. Un suivi de 5 soignants pendant 11 mois a montré que les échantillons d'urine étaient positifs à la pentamidine de façon intermittente (taux de 0 à 18 ng/mg créatinine), traduisant des expositions ponctuelles à des concentrations élevées) [6].

Par ailleurs, il a été démontré que le fait de retirer l'embout d'administration de la bouche d'un patient sans éteindre le nébuliseur multipliait par un facteur 360 la quantité de pentamidine libérée dans l'air par rapport à la quantité libérée lorsque le patient respire normalement avec l'embout buccal. La toux d'un patient multipliait la quantité de pentamidine libérée dans l'air par un facteur 6,9 (intervalle de 0,9 à 14,2), tandis que le port d'un pince-nez par le patient pendant le traitement ne semblait pas réduire la libération de pentamidine dans l'air [6].

**Les conséquences de l'exposition du personnel soignant** à l'aérosolthérapie par pentamidine sont de deux ordres :

- la possibilité de survenue d'effets toxiques liés à la présence du médicament dans l'air de la salle de traitement ;
- et le risque infectieux du fait de la toux des patients classiquement observée lors du traitement.

Les manifestations d'ordre toxicologique décrites à ce jour chez les personnels exposés sont généralement réversibles et surviennent lorsque l'environnement de travail est particulièrement défavorable. Il s'agit principalement de phénomènes d'irritation de la conjonctive et des voies respiratoires supérieures et inférieures, et d'allergies respiratoires et cutanées [7, 8]. Un cas de syndrome de dysfonctionnement réactif des voies aériennes a été rapporté chez une infirmière exposée lors d'une fuite importante d'aérosol [9]. Un risque significativement accru de tuberculose a été identifié chez le personnel chargé de l'administration

du traitement [7], mais il n'y a pas de données récentes sur ce risque.

Concernant **la toxicité pour la reproduction**, bien qu'expérimentalement chez le rat la pentamidine entraîne des effets embryolétaux [10], et que des cas de fausse couche au cours du premier trimestre de grossesse aient été rapportés lors de la prise prophylactique de Pentacarinat® administré par aérosol [2], il n'a pas été identifié dans la littérature de rapport de cas d'atteinte à la reproduction imputable à la pentamidine chez les soignants potentiellement exposés. L'Institut national de santé publique du Québec a publié en 2012 une étude sur l'impact de l'exposition sur la grossesse chez les inhalothérapeutes (il s'agit au Québec d'une profession à part entière) [11]. Les experts concluent qu'il est « *difficile d'extrapoler aux inhalothérapeutes enceintes le résultat de l'évaluation du risque fœtal faite pour les femmes enceintes car le niveau d'exposition des travailleuses, on le présume, se situe bien en deçà des niveaux thérapeutiques* ».

Le mode d'action de la pentamidine (antagoniste des folates) est similaire à d'autres médicaments qui provoquent une augmentation du risque d'avortements spontanés et de malformations. Par ailleurs, elle peut franchir la barrière placentaire.

Il n'y a pas, à ce jour, de niveaux d'exposition considérés protecteurs, c'est-à-dire associés à une absence d'effet pour la santé pour les travailleurs exposés, y compris pour les femmes enceintes, faute de données suffisantes. Les valeurs d'exposition relevées sont, par ailleurs, comme précisé plus haut, assez variables, en fonction des modes d'administration et de la configuration des locaux.

Des **mesures de prévention** appropriées s'avèrent donc nécessaires, afin de limiter l'exposition du personnel soignant à la pentamidine. La priorité est à donner aux **mesures de prévention collective**, leur but étant de réduire la dispersion de médicaments et d'agents infectieux transmissibles dans l'air à un niveau aussi bas que possible.

Selon l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), l'inhalation « *doit se faire dans une pièce bien ventilée et des précautions doivent être prises pour éviter l'exposition du personnel soignant* » [2]. Plus précisément, en plus de l'usage d'équipements spécifiques permettant le maintien de l'aérosol dans un espace presque clos (différentes options de confinement existent pour réduire l'exposition des soignants telles qu'enceinte, cabine, tente...

[7, 12]), l'administration du produit aura idéalement lieu dans un local dédié à l'aérosolthérapie équipé d'un système de ventilation séparé et muni de filtres à haute efficacité. Ce local sera maintenu en pression négative par rapport aux locaux avoisinants, afin d'éviter la diffusion du médicament et d'éventuels agents infectieux hors du local d'aérosolthérapie. La ventilation sera assurée avec de l'air neuf (pas de recyclage) et l'air extrait sera évacué directement vers l'extérieur après filtration à travers un filtre à haute efficacité (HEPA). La fréquence de renouvellement de l'air du local sera d'au minimum 20 renouvellements par heure. Toutes les surfaces du local doivent être faciles à nettoyer et à désinfecter.

Ces mesures de prévention collective seront complétées par des **mesures organisationnelles et individuelles**, telles que :

- prodiguer au personnel soignant une information claire au sujet des médicaments administrés et des bonnes pratiques d'administration ;
- réduire l'exposition du personnel soignant au minimum en durée (par exemple, limiter la présence du personnel soignant dans le local d'aérosolthérapie aux explications de début de séance et à une surveillance intermittente ; instruire le patient à démarrer le dispositif, une fois que le soignant a quitté le local ; utiliser un système déporté de contrôle du nébulisateur) ; l'existence d'une vitre sur la porte du local permet une surveillance pendant le soin sans entrer systématiquement dans celle-ci ;
- apposer un écriteau sur la porte de la pièce d'aérosolthérapie, afin de prévenir les personnes sur le point d'entrer qu'elles risquent d'être exposées au produit ;
- réduire la dispersion de pentamidine en éduquant le patient à bien garder en permanence l'embout en bouche ou d'arrêter le fonctionnement du dispositif s'il veut parler ou en cas de survenue d'effets secondaires ou d'interruption momentanée de la séance, afin d'éviter la fuite de l'aérosol.

Pour éviter la toux, l'usage d'un bronchodilatateur avant chaque séance chez tous les patients peut être envisagé ;

- faire porter un équipement de protection adapté au personnel soignant, dès qu'il pénètre dans la zone de traitement en cours (surblouse, surchaussures, gants étanches à l'eau, lunettes hermétiques – marquées CE et du chiffre « 3 » -, masque de protection anti-aérosol FFP2), cet équipement doit être changé ou lavé et désinfecté pour les lunettes après chaque traitement ;

- éteindre le nébuliseur systématiquement 5 minutes avant tout autre soin sur le patient ;
- la ventilation doit rester en service après la fin du traitement et un délai de 30 minutes doit être respecté avant de pouvoir pénétrer dans la salle sans équipement de protection respiratoire, en l'absence de risque de transmission de pathogènes par voie aérienne ;
- ne pas répandre la poussière déposée par l'aérosol dans la pièce lors des opérations d'entretien (nettoyage à l'humide) ;
- répéter le lavage des mains après contact potentiel avec le produit ;
- la pharmacie doit préparer les doses unitaires de médicament sous poste de sécurité microbiologique [13] pour réduire les manipulations lors de l'administration ;

- éviter l'exposition des personnes asthmatiques et des femmes enceintes, allaitantes ou ayant un projet de grossesse en cours.

Il faut noter que le respect strict des recommandations d'administration permet d'anticiper un niveau d'exposition très faible, mais en situation d'urgence et en l'absence d'équipements de protection individuelle, une exposition à des niveaux plus élevés est toujours possible.

**Le suivi de l'état de santé du personnel soignant** portera sur les organes risquant d'être directement en contact avec l'aérosol : le nez, les poumons, les yeux et la peau. Ce suivi de l'état de santé prendra aussi en compte le risque d'exposition à différents agents infectieux selon la situation des patients traités (notamment, prévention de la transmission de tuberculose).

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 | DUBUS JC, BECQUEMIN MH, VECCELIO L, CHAUMUZEAU JP ET AL. - Bonnes pratiques de l'aérosolthérapie par nébulisation en 2020. *Rev Mal Respir.* 2021 ; 38 (2) : 171-76.
- 2 | PENTACARINAT 300 mg, poudre pour aérosol et pour usage parentéral. In: Base de données publique des médicaments. Ministère chargé de la Santé, ANSM, HAS, Assurance Maladie, 2022 (<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61423246>).
- 3 | BALMES JR, ESTACIO PL, QUINLAN P, KELLY T ET AL. - Respiratory effects of occupational exposure to aerosolized pentamidine. *J Occup Environ Med.* 1995 ; 37 (2) : 145-50.
- 4 | BEACH JR, CAMPBELL M, ANDREWS DJ - Exposure of health care workers to pentamidine isethionate. *Occup Med (Lond).* 1999 ; 49 (4) : 243-45.
- 5 | SMALDONE GC, VINCIGUERRA C, MARCHESI J - Detection of inhaled pentamidine in health care workers. *N Engl J Med.* 1991 ; 325 (12) : 891-92.
- 6 | O'RIORDAN TG, SMALDONE GC - Exposure of health care workers to aerosolized pentamidine. *Chest.* 1992 ; 101 (6) : 1 494-99.
- 7 | AHRENS R, BEAUDOUIN L, EICKMANN U, FALCY M ET AL. - Prévention des risques professionnels dans l'aérosolthérapie (pentamidine, ribavirine). Documentation de base : documents de travail destinés aux fonctionnels de sécurité. ISSA Prevention Series 2035 (F). Hambourg : Association internationale de la sécurité sociale (AISS) ; 1998 : 84 p.
- 8 | BELSITO DV - Contact urticaria from pentamidine isethionate. *Contact Dermatitis.* 1993 ; 29 (3) : 158-59.
- 9 | STANBURY M, GATTI E, SOKOLOWSKI JW - Reactive airways dysfunction syndrome in a nurse exposed to pentamidine. *J Occup Environ Med.* 1996 ; 38 (4) : 330-31.
- 10 | Pentamidine. In: Reprotox. Reproductive Toxicology Center, 2022 (<https://reprotox.org/>).
- 11 | POULIN M (Ed) - L'exposition à des substances chimiques chez les inhalothérapeutes enceintes : impact potentiel sur le déroulement et le résultat de la grossesse. Publication 1519. Québec : Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) ; 2012 : 76 p.
- 12 | GALLANT C (Ed) - Guide de prévention. Manipulation sécuritaire des médicaments dangereux [GP65]. Guide de prévention. Montréal : Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales (ASSTSAS) ; 2008 : 158 p.
- 13 | DAVID C - Enceintes ventilées : synthèse à l'usage des services de santé au travail. Mise au point TP 24. *Réf Santé Trav.* 2016 ; 146 : 105-09.

## POUR EN SAVOIR +

- BAYEUX-DUNGLAS MC, ABITEBOUL D - Que faire en cas de maladie contagieuse en milieu de travail ? Pratiques et métiers TM 51. *Réf Santé Trav.* 2019 ; 158 : 95-101.
- Précautions standard. Prévention de la transmission des infections en milieu de soins. Édition INRS ED 6360. Paris : INRS ; 2019 : 2 p.
- Précautions complémentaires « Air ». Prévention de la transmission des infections en milieu de soins. Édition INRS ED 6362. Paris : INRS ; 2019 : 1 p.
- Milieux de soins. Les principaux risques lors de la prise en charge des patients. INRS, 2016 (<https://www.inrs.fr/metiers/sante-aide-personne/milieux-soins.html>).
- Protection collective. INRS, 2022 (<https://www.inrs.fr/demarche/protection-collective/ce-qu-il-faut-retenir.html>).
- Protection individuelle. INRS, 2022 (<https://www.inrs.fr/demarche/protection-individuelle/ce-qu-il-faut-retenir.html>).