

Manipulation des anticorps monoclonaux en milieu de soins

Pratiques et mesures de prévention

EN RÉSUMÉ

L'essor des anticorps monoclonaux (Acm) pose la question de la prévention à mettre en place pour le personnel qui les manipule. Un état des lieux des pratiques et des mesures de prévention est réalisé en milieu de soins pour dégager des pistes d'amélioration. Les données retrouvées dans la littérature sont limitées et la toxicité professionnelle des Acm mal connue. Une enquête est menée auprès du personnel manipulant des Acm et auprès de médecins du travail d'hôpitaux. Les scénarios d'exposition apparaissent variés et les avis divergent sur l'existence d'un risque, ce qui suggère une méconnaissance du sujet. Il conviendrait notamment de renforcer l'information, d'évaluer les risques précocement et d'élaborer des procédures de manipulation. Des études restent à mener en santé au travail et la vigilance est de mise.

AUTEURS :

L. Coates, V. Caron, F. Pillière, département Études et assistance médicales, INRS

MOTS CLÉS

Personnel soignant / risque chimique / médicament / évaluation des risques / milieu de soins



© GUILLAUME J. PISSON POUR L'INRS

Médicaments novateurs, les anticorps monoclonaux (Acm) bouleversent la thérapie grâce à leur mode d'action ciblé. C'est en 1975 que Köhler et Milstein mettent au point la première technique permettant de produire artificiellement des Acm [1]. Cette découverte, récompensée par le prix Nobel en 1984, marque le début de la commercialisation des Acm médicaments. Depuis, leurs applications thérapeutiques se multiplient et, parallèlement, leur manipulation s'intensifie. Bien que les connaissances sur les effets secondaires de ces médicaments s'étoffent, leur

toxicité pour le personnel qui les manipule reste peu connue. Ainsi, l'essor des Acm incite à la réflexion en santé au travail sur la prévention (collective et individuelle) à mettre en place.

Dans le cadre d'une thèse de médecine du travail [2], un état des lieux est réalisé sur les pratiques et les mesures de prévention prises pour la manipulation des Acm en milieu de soins. Le but est d'en dégager des enseignements pratiques en termes de prévention. Seuls les Acm utilisés comme médicaments sont étudiés et, plus précisément ceux dits « nus » ou « non conjugués », c'est-à-dire qui ne sont pas conjugués à une autre molécule (médicament, radioélément...). Seuls les risques chimiques et biologiques sont ciblés.

Manipulation des anticorps monoclonaux en milieu de soins

Pratiques et mesures de prévention

MÉTHODE

La méthode utilisée comprend deux aspects : une étude de la littérature et une enquête de terrain.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

L'étude de la littérature vise à colliger l'ensemble des données disponibles sur la manipulation professionnelle des Acm : données toxicologiques, cas d'exposition professionnelle, études de pratiques, recommandations de prévention. Cette recherche documentaire se base sur la bibliographie réalisée en 2012 par Gorvel dans son travail de mémoire sur la toxicité professionnelle des Acm [3]. Cette bibliographie est mise à jour et les critères de recherche documentaire sont élargis. Les bases de données consultées sont *Medline*, *Web of Science*, la banque de données en santé publique (BDSP), le portail CISMED développé par le centre hospitalo-universitaire (CHU) de Rouen et la base de données de l'INRS (INRS biblio). Les sites interrogés sont ceux de l'*European Medicines Agency* (EMA), de l'*European Chemicals Agency* (ECHA), du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), et ceux d'instituts de santé au travail : INRS, Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité au travail (IRSST) du Québec, *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH). D'autres articles et documents sont repérés à partir des références des publications identifiées dans cette recherche. Seuls les documents en français et en anglais sont analysés.

ENQUÊTE DE TERRAIN

L'enquête de terrain a pour but d'étudier les pratiques et les mesures de prévention prises lors de la manipulation des Acm en milieu

de soins. Deux populations sont ciblées : les travailleurs manipulant des Acm (personnels infirmiers et de pharmacie) et les médecins du travail assurant leur suivi médical (médecins du travail ou de prévention d'établissements de soins). L'enquête se présente sous la forme de questionnaires, un pour chaque population étudiée. Pour les élaborer, des études de postes sont effectuées afin d'appréhender les conditions de manipulation et d'adapter les questionnaires à la réalité des postes de travail. Pour les médecins du travail/de prévention, il s'agit d'un auto-questionnaire. Les médecins sont contactés soit individuellement, soit *via* des réseaux professionnels (Association nationale des médecins du travail et d'ergonomie du personnel des hôpitaux et réseau santé au travail de l'Assistance publique des hôpitaux de Paris). Pour les travailleurs manipulant des Acm, il s'agit d'interviews qui, pour des raisons pratiques, sont menées dans trois hôpitaux ciblés :

- l'hôpital X est un CHU dans lequel seuls les Acm anti-cancéreux sont reconstitués en pharmacie ;
- l'hôpital Y est un CHU qui centralise la reconstitution de tous les Acm au sein de la pharmacie ;
- l'hôpital Z est un hôpital spécialisé en cancérologie qui centralise la reconstitution de tous les Acm au sein de la pharmacie.

RÉSULTATS

REVUE DE LA LITTÉRATURE

DONNÉES SUR LA TOXICITÉ DES ACM

Les données recueillies sur la toxicité des Acm sont issues principalement de celles obtenues chez l'animal ou chez l'homme dans le cadre

d'un usage thérapeutique. Plusieurs notions peuvent être soulignées concernant le profil toxicologique de ces médicaments.

Classification

Les Acm thérapeutiques non conjugués ne font pas l'objet d'une classification toxicologique : ils ne font pas partie du règlement CLP (*Classification, Labelling, Packaging*) de l'Union européenne et la classification du CIRC ne comprend pas d'Acm.

Absorption des Acm

L'absorption des Acm dans l'organisme varie selon la voie d'exposition.

Chez l'Homme, pour traverser la barrière cutanée, les substances doivent présenter plusieurs critères comme un petit poids moléculaire (au-delà de 500 daltons (Da), le passage cutané ne serait pas possible [4]) et un caractère au moins partiellement lipophile [5]. Or, les Acm sont des protéines de l'ordre de 150 kDa qui présentent un caractère plutôt hydrophile [6]. Aussi, l'absorption des Acm par voie cutanée paraît peu probable [5, 7 à 10]. Cependant, des lésions qui fragilisent la barrière cutanée comme une irritation, pourraient faciliter l'absorption des Acm [3, 5, 8].

Par inhalation, l'absorption locale et, à moindre mesure, systémique a été observée chez l'animal [7]. Chez l'Homme, le niveau de dépôt des particules d'Acm au niveau du tractus pulmonaire est difficilement prévisible ; et l'absorption pulmonaire dans le cadre d'une exposition professionnelle est débattue [5, 9]. Après ingestion, on pourrait penser que les conditions digestives (enzymes digestives, acidité gastrique...) entraînent la dénaturation des Acm, leur perte de toxicité et

de biodisponibilité. Cependant, des études animales (*in vitro*) et humaines (*in vitro* et *in vivo*) semblent contredire cette hypothèse en suggérant la possibilité d'une absorption digestive [7].

Par voie muqueuse, l'absorption locale voire systémique d'Acm a été observée chez l'animal : chez le porc et la souris à travers la muqueuse nasale (administration intranasale), chez la souris à travers la muqueuse oculaire (administration sous la forme d'un liposome) [7, 9, 11 à 14].

Toxicité des Acm

Les effets toxiques des Acm administrés à doses thérapeutiques peuvent être classés en fonction des mécanismes impliqués [15] :

- les effets liés à la cible de l'Acm. Il peut s'agir de l'exagération des effets pharmacologiques (par exemple, le risque d'infection pour les Acm anti-TNF alpha), de l'altération d'une fonction physiologique liée à l'expression de l'antigène (Ag) cible dans un tissu sain (par exemple, la cardiotoxicité du trastuzumab), ou à l'activation de cellules ou médiateurs de l'inflammation suite à la fixation de l'Acm sur l'Ag (syndrome de libération des cytokines voire choc cytokinique pour certains Acm qui favorisent la libération de cytokines pro-inflammatoires) [15] ;

- les effets non liés à la cible de l'Acm et résultant de leur structure [16]. En particulier, tous les Acm présenteraient un potentiel sensibilisant. Celui-ci peut être lié à leur structure qui peut comprendre des parties non humaines (notamment les Acm murins) ou encore, leur nature protéique [3].

Peu de données existent sur une potentielle génotoxicité ou cancérrogénicité des Acm. L'évaluation de la génotoxicité et de la cancérogéni-

té n'est pas exigée pour les médicaments issus des biotechnologies, médicaments dont les Acm font partie [9, 17]. Sur le plan mécanistique (en dehors d'Acm couplés à des agents cytotoxiques), les Acm n'agissent pas directement sur l'ADN, ils ne sont pas directement génotoxiques [7, 18 à 20]. D'autres mécanismes non génotoxiques pourraient être à l'origine d'une cancérrogénicité. Selon l'*American College of Toxicology* et la *German Society of Toxicology*, il est possible que les biomédicaments puissent augmenter l'incidence de cancers existants via des mécanismes en lien avec leurs effets pharmacologiques : en favorisant la croissance, la différenciation et/ou la prolifération cellulaire, en modulant l'immunité, en induisant une immunosuppression susceptible d'activer des virus oncogènes, en supprimant une action anti-tumorale [21]. Il n'existe pas de donnée sur les possibles effets cancérogènes des Acm chez les sujets professionnellement exposés. Selon l'*International Conference on Harmonization*, la reprotoxicité des Acm doit, quant à elle, faire l'objet d'études [22]. Ainsi, certains Acm ont fait la preuve de propriétés embryotoxiques, foetotoxiques voire reprotoxiques chez l'animal ou chez l'Homme lorsque les Acm sont utilisés comme médicaments. Si le transport passif des Acm à travers la barrière placentaire paraît peu probable compte tenu de leur haut poids moléculaire, un transport actif des Acm à travers le placenta semble possible *via* le récepteur néonatal de la portion Fc des immunoglobulines de type G (IgG) [23, 24]. Ce récepteur appelé FcRn est exprimé par le syncytiotrophoblaste chez la femme enceinte. Le passage à travers le placenta, source d'une possible exposition foetale aux Acm, augmente-

rait au cours du 3^e trimestre avec le développement des récepteurs FcRn [23]. D'autre part, chez la femme, les IgG maternelles peuvent être excrétées dans le lait maternel [25], ce qui laisse penser que le passage dans le lait maternel des Acm est possible. Il n'existe pas de données sur les effets possibles d'une exposition aux Acm pour des manipulatrices enceintes ou allaitantes, ni sur les effets des Acm sur la fertilité des sujets exposés professionnellement.

DONNÉES SUR LA MANIPULATION PROFESSIONNELLE DES ACM

Les données retrouvées sur la manipulation professionnelle des Acm sont peu nombreuses. Six études ont été mises en évidence [3, 5, 6, 18, 26, 27]. Elles relèvent de méthodologies différentes, mais soulignent toutes une hétérogénéité des pratiques en termes de prévention. En outre, il ressort que les Acm et les cytotoxiques sont souvent manipulés avec des mesures de prévention proches (notamment les Acm anticancéreux), voire avec les mêmes équipements [5, 27], et ce, sans justification documentée.

Plusieurs recommandations de prévention ont également été retrouvées. Elles sont issues de pays différents : Suisse [6], Royaume-Uni [28 à 30], Australie [7, 8], France [3, 26, 31], Allemagne [31]... et présentent des conclusions parfois contradictoires, ce qui peut être source de confusion.

RÉSULTATS DE L'ENQUÊTE DE TERRAIN

DESCRIPTION DE LA MANIPULATION DES ACM À PARTIR DES ÉTUDES DE POSTES RÉALISÉES

En milieu de soins, la manipulation des Acm comporte deux étapes : la préparation et l'administration.

Manipulation des anticorps monoclonaux en milieu de soins

Pratiques et mesures de prévention

Préparation des Acm (photos 1 et 2).

Les Acm se présentent le plus souvent sous la forme d'une solution ou d'une poudre contenue dans un flacon scellé. La préparation consiste à obtenir un Acm administrable au patient. La technique de préparation varie selon l'Acm et sa formulation. Dans tous les cas, il s'agit d'introduire dans le flacon un volume défini d'eau pour préparation injectable afin de dissoudre la poudre ou diluer la solution. Puis, la solution est transférée dans une poche de soluté de type sérum physiologique afin d'obtenir la dilution et le volume souhaités.

En fonction de l'Acm à préparer, d'autres étapes de manipulation peuvent s'ajouter comme :

- la mise en place d'un système de filtre pour la préparation de certains Acm comme l'abciximab ou l'alemtuzumab ;
- la connexion de la poche de perfusion à une ligne de perfusion et la purge de cette ligne ;

- l'utilisation d'un système de transfert clos qui complexifie la préparation. Le NIOSH les définit comme des dispositifs qui empêchent mécaniquement d'une part, le transfert de contaminant extérieur dans le système et, d'autre part, l'externalisation de produits dangereux en dehors du système. Il existe plusieurs systèmes de transfert différents.

Par ailleurs, la préparation des Acm peut faire l'objet d'une double vérification pendant sa réalisation : à chaque étape, une tierce personne vérifie le volume et le type de solution prélevée par le manipulateur, pour éviter les erreurs et garantir la qualité de l'Acm préparé.

Au total, la préparation des Acm apparaît complexe. Les étapes de manipulation peuvent être nombreuses : la plupart des Acm nécessitent entre deux et huit étapes de manipulation, mais la préparation de certains peut nécessiter jusqu'à vingt-trois étapes [7]. De plus, les Acm sont des protéines fragiles,

qui ont tendance à mousser, ce qui complique la préparation (évaluation des volumes, temps d'attente, pertes...) et impose une manipulation précautionneuse.

Administration des Acm

L'administration des Acm se fait par voie parentérale. La plupart s'administrent par voie intraveineuse : la poche de solution est connectée au perfuseur puis reliée au patient. D'autres s'administrent par voie intramusculaire ; quelques-uns se présentent sous forme prêt-à-l'emploi : ce sont des seringues pré-remplies, comme pour l'adalimumab, que le patient peut s'auto-administrer.

D'autres étapes de manipulations peuvent s'ajouter comme :

- la purge de la ligne de perfusion si elle n'a pas été réalisée en pharmacie ;
- l'utilisation d'une pompe à perfusion ou pousse seringue électrique pour que la perfusion soit passée dans un temps donné (cetuximab...);
- l'utilisation d'un système de filtre, comme pour l'abciximab.

↓ Photo 1

Préparation des Acm en pharmacie hospitalière sous isolateur.



INFORMATIONS RECUEILLIES VIA LES QUESTIONNAIRES

Profil des répondants

Pour le questionnaire destiné aux médecins du travail/de prévention, vingt-deux réponses ont été obtenues en France. Les médecins interrogés suivent le personnel d'un centre hospitalier (n = 11/22), d'un CHU (n = 7/22), d'un hôpital privé (n = 2/22) ou d'un centre de lutte contre le cancer (n = 2/22). Tous les médecins n'ont pas répondu à l'ensemble des questions.

Pour le personnel de pharmacie, des interviews ont été réalisées au sein des pharmacies hospitalières des trois hôpitaux ciblés. Au total, vingt réponses ont été obtenues : quatre dans la pharmacie X, cinq dans la

↓ **Photo 2**

Préparation des Acm en services de soins sur chariot.



pharmacie Y, onze dans la pharmacie Z. Il s'agit de préparateurs en pharmacie (n = 17/20) et de pharmaciens (n = 3/20). Tous participent à la préparation des Acm.

Pour le personnel infirmier, des interviews n'ont pu être réalisées que dans deux des trois hôpitaux ciblés. Dans l'hôpital X, il s'agit d'un service de gastro-entérologie et un autre d'oncologie médicale. Dans l'hôpital Z, ce sont un service d'hématologie, une unité d'investigation clinique (UIC) et un hôpital de jour (HDJ) de chimiothérapie. Au total, dix-huit infirmiers, qui manipulent tous des Acm, ont répondu au questionnaire (figure 1).

Préparation des Acm

Selon les établissements, la préparation des Acm peut être centralisée (totalement, partiellement) ou non. Par exemple, pour les médecins du travail interrogés, dans leur établissement, la préparation des Acm est centralisée totalement en pharmacie (n = 5/22), ou réalisée unique-

ment en services de soins (n = 1/22), ou a lieu soit en pharmacie soit en services de soins (n = 16/22).

Sur le plan collectif, l'utilisation d'équipements techniques de type poste de sécurité microbiologique (PSM) ou isolateur est rapportée de façon systématique lorsque la préparation a lieu en pharmacie, alors qu'elle n'est jamais rapportée lorsque la préparation a lieu en services de soins [33]. Cette dernière situation concerne cinq infirmiers interrogés, qui déclarent réaliser cette préparation dans le poste de soins, sur la paillasse, voire sur un chariot de soins si la place manque sur la paillasse.

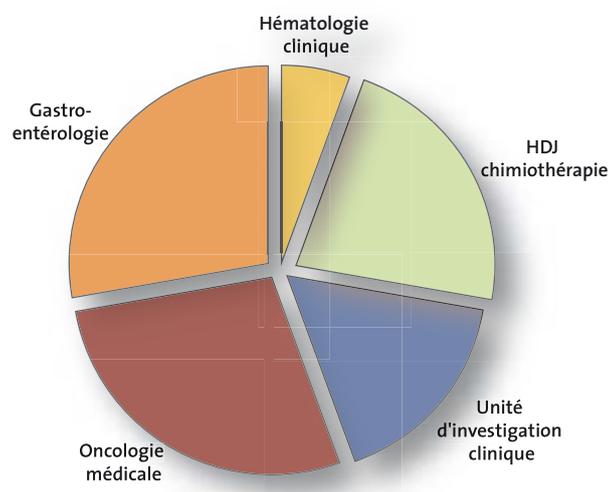
Sur le plan individuel, le port d'équipements de protection individuelle (EPI) paraît plus développé en pharmacie qu'en services de soins. Le personnel de pharmacie rapporte systématiquement porter une sur-blouse et des gants (n = 20/20). Plus précisément, il s'agit de trois paires de gants portées de façon superposées : généra-

lement, une paire de gants en latex ou nitrile en contact avec la peau, une paire de gants en néoprène (gants de l'isolateur) et une paire de gants en nitrile (dans l'isolateur). De façon moins fréquente, le port d'un masque chirurgical (n = 7/20) et le port de lunettes de protection (n = 1/20) sont rapportés. Les infirmiers qui réalisent la préparation d'Acm (n = 5) déclarent, quant à eux, porter un masque chirurgical et des gants (majoritairement une seule paire, en nitrile ou en latex). Bien que tous les médecins du travail n'aient pas répondu sur le port des EPI, leur perception va dans le même sens que celle des personnels puisque d'après eux, le port d'EPI est plus fréquent en pharmacie qu'en services de soins pour la préparation des Acm (n = 20/20 vs n = 7/16).

D'autre part, une disparité dans les mesures de prévention est observée entre les différents services de soins ou entre les différentes pharmacies, voire entre les travailleurs d'un même service ou d'une même pharmacie.

↓ **Figure 1**

Répartition par service des réponses du personnel infirmier.



Manipulation des anticorps monoclonaux en milieu de soins

Pratiques et mesures de prévention

Administration des Acm

Les EPI semblent moins souvent portés que pour la préparation. Ainsi, les cinq infirmiers qui font à la fois la préparation et l'administration, déclarent porter des EPI de façon systématique pour la préparation alors qu'ils ne sont plus que deux sur cinq à en porter lors de l'administration.

D'après l'ensemble des infirmiers interrogés, lorsque des EPI sont portés pour l'administration, il s'agit de gants (n = 13/18), d'un masque chirurgical (n = 8/18) et plus rarement d'une sur-blouse (n = 3/18).

Connaissances du personnel sur les Acm

Tous les questionnaires n'étaient pas complets pour ces items.

Le personnel infirmier rapporte moins souvent que le personnel de pharmacie avoir connaissance de consignes en cas de dispersion accidentelle d'Acm (n = 6/18 vs n = 16/19) et en cas de blessure ou projection d'Acm (n = 7/18 vs n = 16/19).

Quand ils ont répondu à cet item, la majorité des personnels (n = 8/9 en pharmacie vs n = 15/18 pour les infirmiers) déclare avoir bénéficié d'une formation/information sur les Acm. Lorsque précisé, il s'agit d'une formation ou d'une information centrée sur le médicament, les techniques de reconstitution ou d'administration ; et elle est délivrée soit par le laboratoire pharmaceutique commercialisant l'Acm, soit par des collègues, soit par des médecins prescripteurs.

Les médecins du travail apportent un point de vue complémentaire. D'après eux, le personnel réalisant la préparation bénéficierait plus souvent d'une formation sur les Acm que celui réalisant l'administration (n = 15/20 vs n = 10/21).

Avis du personnel et des médecins sur l'existence d'un risque lié à la manipulation des Acm

Il existe une différence d'avis selon la catégorie professionnelle interrogée :

- aucun infirmier sur les dix-sept ayant répondu à la question, ne déclare l'existence d'un risque ;
- en pharmacie, huit personnes sur vingt estiment qu'il y a un risque ;
- onze médecins du travail sur vingt et un estiment qu'il y a un risque.

Suivi médical du personnel manipulant des Acm

La majorité des médecins interrogés (n = 19/21) déclare ne pas avoir mis en place de suivi médical particulier. Toutefois, la moitié (n=10/20) prend des mesures de prévention spécifiques pour les femmes enceintes ou allaitant.

Lorsque le type de mesures est précisé, il s'agit d'un retrait temporaire des activités de manipulation des Acm (administration et/ou préparation), d'une formation/information. Les raisons avancées par les médecins pour justifier le suivi médical mis en place sont l'analogie faite avec les cytotoxiques ou l'application d'un « principe de précaution » du fait d'un manque d'informations sur les Acm.

peut pas être considérée comme représentative. L'extrapolation des données recueillies n'est donc pas possible. Toutefois, cet état des lieux présente un échantillon de pratiques qui reste intéressant dans ce domaine encore peu étudié.

Une variété de pratiques de manipulation est mise en évidence, à l'origine d'une diversité des scénarios d'exposition. Par exemple, un même Acm peut être préparé avec un maximum de précaution dans un établissement (en pharmacie, sous isolateur, avec vêtement de protection, paires de gants et masque) et avec des mesures minimales dans un autre établissement (en service de soins, sur la paillasse avec une seule paire de gants). D'autre part, il apparaît que la connaissance sur les Acm est inhomogène chez le personnel interrogé, mais également chez les médecins du travail/de prévention interrogés.

ÉVALUATION DES RISQUES LIÉS À LA MANIPULATION DES ACM

L'évaluation des risques nécessite de connaître la toxicité intrinsèque des Acm. La difficulté tient ici au peu de données disponibles et à l'extrapolation des données obtenues dans un contexte thérapeutique, aux conséquences d'une exposition professionnelle.

D'autre part, il s'agit d'évaluer les voies d'exposition et pour chacune de ces voies, le risque de passage systémique des Acm. Dans ce travail, les principales voies d'exposition identifiées sont inhalatoire, cutanée et digestive, avec un risque de passage systémique (internalisation) variable en fonction de la voie d'exposition ([tableau 1](#)). La quantification de l'exposition en termes de fréquence de mani-

DISCUSSION

LIMITES DE CET ÉTAT DES LIEUX

Les données obtenues dans la littérature sur la manipulation professionnelle des Acm sont limitées.

De plus, la population interrogée lors de l'enquête a été ciblée et ne

➤ **TABLEAU I : OUTIL D'AIDE À L'ÉVALUATION DU RISQUE D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE AUX ACM D'APRÈS LES RECOMMANDATIONS AUSTRALIENNES DE 2014 [7].**

VOIE D'EXPOSITION	PROBABILITÉ DE L'EXPOSITION	RISQUE D'INTERNALISATION	RISQUE LIÉ À L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE
CUTANÉE	Probable	Aucun*	Pas ou peu
INHALATOIRE	Peu probable (administration) Possible (préparation)	Modéré	Modéré
DIGESTIVE	Peu probable	Faible	Pas ou peu
MUQUEUSE	Peu probable (administration) Possible (préparation)	Modéré	Modéré

*Cette évaluation ne semble pas prendre en compte la possibilité de lésions cutanées ou de piqûres - coupures accidentelles.

pulation et de volumes manipulés est une des étapes de l'évaluation des risques. Pour ce faire, l'indice de contact cytotoxique (ICC) peut présenter une aide intéressante [3]. Cet outil est utilisé dans le cadre de la manipulation des cytotoxiques pour évaluer le risque d'exposition du personnel et mettre en place des mesures de prévention adaptées. L'ICC est le rapport entre le nombre de préparations et d'administrations effectuées par une même personne pendant une période donnée, sur le nombre d'heures de présence de cette personne pendant la même période. De la même façon que pour les cytotoxiques, l'utilisation d'un indice similaire à l'ICC pour la manipulation des ACM pourrait aider à évaluer le risque d'exposition aux ACM et à mettre en place des mesures de prévention adéquates [3]. L'évaluation des risques comprend l'identification des sources d'exposition professionnelle et des phases à risques d'exposition. Dans ce travail, les phases à risques identifiées sont principalement : le retrait d'une aiguille d'un flacon ou d'une poche du fait du risque d'appel d'air et d'aérosolisation du liquide, la connexion/

déconnexion de tubulures ou la purge d'une ligne de perfusion en raison du risque d'aérosolisation ou d'écoulement, la manipulation des déchets ayant été en contact avec des ACM du fait du risque de contact avec des résidus d'ACM... La préparation des ACM apparaît donc comme l'activité la plus à risque d'exposition [7, 8], *a fortiori* pour des préparations complexes avec un grand nombre d'étapes de manipulation potentiellement exposantes. De plus, le développement d'ACM administrés par voie inhalatoire serait une autre source d'exposition aux ACM. À ces différentes phases de manipulation s'ajoutent les accidents de dispersion, les blessures ou projection d'ACM. Il peut s'agir d'une piqûre avec une seringue d'ACM ou d'un bris de flacon. Ces risques d'accidents doivent être pris en compte du fait de l'importance des expositions qu'ils pourraient engendrer. Enfin, les surfaces contaminées constituent une autre source d'exposition potentielle aux ACM. La contamination des surfaces par des cytotoxiques a été observée en unité de reconstitution et en services

de soins [31, 34]. Bien que de telles études ne semblent pas exister pour les ACM, des contaminations surfaciques du même type peuvent être suspectées. Un risque de contamination croisée des surfaces avec des ACM et des cytotoxiques semble également possible notamment si plusieurs types de médicaments sont préparés avec les mêmes équipements (par exemple avec le même isolateur). Ce risque de contamination croisée reste toutefois difficile à quantifier [5, 35]. Au total, les voies d'exposition professionnelle (inhalatoire, cutanée, digestive) ne sont pas, sauf accident, des voies d'administration utilisées actuellement en thérapeutique (voie parentérale). *A priori*, l'exposition professionnelle aux ACM peut être considérée comme à faibles doses (comparée à celle des patients traités) mais potentiellement répétée, avec des co-expositions fréquentes, sources possibles d'effets synergiques et/ou additifs [3, 9]. Il apparaît primordial de prendre en compte les particularités de cette exposition professionnelle et d'inscrire la démarche d'évaluation des risques le

Manipulation des anticorps monoclonaux en milieu de soins

Pratiques et mesures de prévention

plus en amont possible, de façon à anticiper les situations à risques, et de mettre en place les mesures de prévention adaptées. Se pose la question de la pertinence d'appliquer de façon systématique, et par manque de données, les moyens de prévention préconisés pour les cytotoxiques.

PISTES DE PRÉVENTION POUR LA MANIPULATION DES ACM EN MILIEU DE SOINS

Au regard de l'état des lieux réalisés, des pistes de prévention peuvent être proposées. À l'issue de l'évaluation des risques, deux scénarios peuvent se présenter :

- soit les données disponibles sont suffisantes pour évaluer les risques liés à la manipulation des Acm concernés. Dans ce cas, il convient d'appliquer des mesures de prévention adaptées à cette évaluation des risques ;
- soit les données disponibles ne sont pas suffisantes pour évaluer les risques liés à la manipulation des Acm concernés. Dans ce cas, compte tenu des incertitudes sur la dangerosité des Acm et de la toxicité connue de certains Acm (reprotoxicité...), une approche dite de précaution paraît pertinente. Le but sera au mieux d'éviter l'exposition des travailleurs, sinon de la réduire au niveau le plus bas que techniquement possible.

PRÉVENTION ORGANISATIONNELLE, TECHNIQUE ET INDIVIDUELLE

En pratique, les mesures de prévention qui peuvent être proposées sont classiquement de trois types : organisationnelle, technique et en dernier lieu, individuelle.

Sur le plan organisationnel, il s'agit d'élaborer des procédures au sein de chaque établissement qui devraient

permettre de préciser les conditions de manipulation des Acm et d'homogénéiser les pratiques. Elles doivent détailler l'ensemble des dispositions prises pour éviter la contamination du personnel et ce, pour toutes les étapes de manipulation des Acm (préparation, administration, transport, élimination des déchets...) en incluant les mesures d'hygiène et les consignes à appliquer en cas d'accident. Ces procédures doivent être régulièrement mises à jour en fonction de la publication de nouvelles données sur les Acm ou de modifications des pratiques au sein de l'établissement. La centralisation de la préparation semble à privilégier, en particulier lorsqu'il existe, au sein de l'établissement, plusieurs services utilisant une quantité importante d'Acm. Dans tous les cas, l'utilisation d'un local dédié et bien ventilé est recommandé, et les règles de bonnes pratiques de préparation doivent être respectées [35]. De plus, pour réduire le risque à sa source (article L 4121-1 du Code du travail), l'utilisation d'équipements techniques, comme un PSM, est à privilégier pour la préparation. Le choix de l'équipement à utiliser est fonction du niveau de protection souhaité [33]. Les PSM de type II apparaissent comme l'équipement idéal pour protéger le manipulateur et la préparation. Il faut souligner que les isolateurs installés en surpression n'assurent pas la protection complète des travailleurs contre les risques biologiques et chimiques. Pour lutter contre le risque d'exposition liée à la contamination croisée des surfaces, la séparation des circuits de manipulation des médicaments est proposée par plusieurs auteurs ; le plus souvent, elle concerne la préparation des Acm et des cytotoxiques [5, 8, 18, 29]. Elle

peut se faire physiquement par l'utilisation d'équipements différents propres à chaque classe médicamenteuse, ou temporellement, en organisant les préparations les unes après les autres et en réalisant une décontamination des équipements entre deux types de préparation [5, 8, 29]. Si la séparation des circuits de manipulation des médicaments paraît pertinente, l'étude des pratiques met en évidence les difficultés liées à sa mise en œuvre (coûts, temps...).

L'utilisation d'un système de transfert clos peut constituer une piste intéressante pour limiter l'exposition aux Acm. L'intérêt de ce système est à évaluer au cas par cas, au regard d'éventuelles données publiées sur leur efficacité et des inconvénients liés à leur utilisation (manipulation complexifiée, nécessité d'une formation à l'utilisation, coûts...).

L'hétérogénéité constatée des niveaux de connaissance sur les Acm souligne la nécessité de renforcer et d'uniformiser la formation et l'information du personnel et des professionnels en santé au travail. Celles-ci doivent être régulièrement renouvelées et actualisées.

La préconisation du port d'EPI ne doit s'envisager qu'en complément des mesures de prévention organisationnelle et collective vues précédemment. La variété des situations de manipulations observées impose que le port d'EPI soit étudié en fonction de l'évaluation des risques. Le port de gants (au moins une paire de gants imperméables en nitrile ou en latex) est recommandé lors de tout contact exposant, de même que le port de vêtement de protection de type sur-blouse imperméable lorsqu'il existe un risque de projections ou d'éclaboussures d'Acm, comme lors de la phase de

préparation. Le port de lunettes de protection peut être pertinent lorsqu'il existe un risque de projections et/ou d'éclaboussures. Le port d'un masque peut être conseillé lorsqu'il existe un risque d'aérosolisation. Les recommandations australiennes de 2014 précisent qu'un masque de type P2 permettrait une protection adaptée [7]. En pratique, le port de ce type de masque peut être critiqué parce que contraignant. Comme pour tous les EPI, la pertinence du port d'un masque est à juger au cas par cas, en fonction du risque évalué.

SUIVI MÉDICAL DU PERSONNEL MANIPULANT DES ACM

Un examen clinique régulier doit s'attacher notamment à rechercher des facteurs pouvant favoriser l'absorption cutanée des Acn, ou encore des effets suspectés d'une exposition comme immuno-allergiques.

Certaines populations doivent faire l'objet d'une attention particulière. Il s'agit notamment des femmes enceintes ou allaitant. En effet, quelques Acn ont fait la preuve de propriétés tératogènes à doses thérapeutiques [7]. Ainsi, la plupart des fabricants d'Acn déconseillent l'administration d'Acn aux femmes enceintes et allaitant, et ils préconisent des mesures de contraception pendant le traitement (et jusqu'à plusieurs mois après la fin du traitement). En théorie, devant la nature des données toxicologiques existantes et compte tenu des incertitudes sur la dangerosité des Acn, les femmes enceintes et allaitant ne devraient pas être affectées ou maintenues à des postes potentiellement exposants. En pratique, toute manipulation n'est pas exposante et le maintien au poste de travail est à discuter au cas par cas, en

fonction de l'évaluation des risques propre à chaque situation de travail et de la possibilité de mettre en place des mesures de prévention.

Le suivi médical doit s'attacher particulièrement à sensibiliser le personnel sur les dangers suspectés des Acn (notamment pour la reproduction) et sur la nécessité de respecter les mesures de prévention. Il est nécessaire d'avertir les femmes en âge de procréer de l'importance d'informer leur médecin du travail au plus tôt d'un projet de grossesse ou d'une grossesse, de façon à anticiper les situations à risques.

En l'état actuel des connaissances, la réalisation d'examen complémentaires n'apparaît pas pertinente dans le cadre d'un bilan systématique.

Le suivi en santé au travail doit permettre la traçabilité de l'exposition aux Acn, en consignnant les expositions dans le dossier médical en santé au travail. Le contenu du suivi médical devra être adapté en fonction de l'évolution des connaissances sur les Acn.

CONCLUSION

Si les applications thérapeutiques des Acn se développent, la toxicité de ces médicaments reste encore incertaine pour les professionnels qui les manipulent. Cet état des lieux met en évidence le peu de données publiées sur ce sujet et la diversité des situations d'exposition professionnelle. Dès lors, il apparaît nécessaire de réaliser une évaluation des risques le plus en amont possible pour mettre en place une prévention adaptée. Pour ce faire, une analyse fine des situations de travail (analyse des tâches réalisées, conditions de manipulation, quantifica-

tion de l'exposition...) est nécessaire.

Lorsque les données sur certains Acn sont insuffisantes pour évaluer leur dangerosité et, compte tenu des données de toxicité connues pour d'autres, une approche dite de précaution est conseillée dans le but de limiter au maximum l'exposition.

L'hétérogénéité des avis sur l'existence d'un risque, obtenus dans cette étude, souligne la nécessité de renforcer l'information sur les Acn auprès des personnels qui les manipulent, mais également auprès des professionnels en santé au travail.

Il s'agit, *a priori*, de la première étude de ce genre menée en France.

En santé au travail, des études futures pourraient compléter ces résultats en ciblant des échantillons plus larges et représentatifs et aider à évaluer les risques liés à ces situations de travail. L'essor des Acn ouvre un large éventail d'études à mener en santé au travail et, surtout, impose de rester vigilant notamment en ce qui concerne la surveillance médicale des salariés les plus à risques (exposition importante, femmes enceintes...).

Remerciements : Les auteurs remercient sincèrement le personnel et les médecins du travail qui ont accepté de participer à cette enquête, ainsi que toutes les personnes qui ont permis la réalisation de ce travail.

POINTS À RETENIR
ET BIBLIOGRAPHIE PAGES SUIVANTES



Manipulation des anticorps monoclonaux en milieu de soins

Pratiques et mesures de prévention

POINTS À RETENIR

- Une variété de pratiques de manipulation des anticorps monoclonaux (Acm) est observée, à l'origine d'une diversité des scénarios d'exposition.
- Acm et cytotoxiques ne présentent pas le même profil toxicologique.
- Dans le cadre thérapeutique, les Acm présentent un potentiel sensibilisant et certains ont montré des effets reprotoxiques.
- En cas d'incertitude sur la dangerosité des Acm manipulés, une approche de précaution paraît pertinente pour limiter au maximum l'exposition des travailleurs.
- Dans un établissement de soins, l'élaboration de procédures pour la manipulation des Acm permettrait d'harmoniser les pratiques.
- Devant la nature des données toxicologiques existantes et compte tenu des incertitudes sur la dangerosité des Acm, les femmes enceintes et allaitant ne devraient pas être affectées ou maintenues à des postes potentiellement exposants.
- Il convient de développer l'information et la formation sur les risques liés à la manipulation des Acm auprès du personnel qui les manipule et auprès des professionnels en santé au travail.
- Le développement des connaissances sur les Acm pourrait permettre la mise en place d'une prévention adaptée, susceptible de différer de celle préconisée pour les cytotoxiques.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 | **KÖHLER G, MILSTEIN C** - Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 1975 ; 256 (5517) : 495-97.
- 2 | **COATES L** - État des lieux des pratiques et des mesures de prévention lors de la production et lors de l'utilisation en milieu de soins des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine, discipline médecine du travail. Paris : Université Paris Descartes ; 2015 : 133 p.
- 3 | **GORVEL A, FALCY M** - Toxicité professionnelle des anticorps monoclonaux. *Grand angle TC* 144. *Réf Santé Trav*. 2013 ; 134 : 29-38.
- 4 | **BOS JD, MEINARDI MM** - The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. *Exp Dermatol*. 2000 ; 9 (3) : 165-69.
- 5 | **PIGNERET-BERNARD S, SAINT-LORANT G, DIVANON F** - Innocuité des anticorps monoclonaux pour le manipulateur: mythe ou réalité ? À propos d'une enquête de pratiques professionnelles. *J Pharm Clin*. 2008 ; 27 (4) : 227-33.
- 6 | **ALEMANY C** - Évaluation des risques liés à la manipulation des anticorps monoclonaux. Travail de diplôme. Genève : Faculté des sciences de l'Université de Genève. Section des sciences pharmaceutiques. Laboratoire de galénique ; 2005. 127 p.
- 7 | **ALEXANDER M, KING J, BAJEL A, DOECKE C ET AL.** - Australian consensus guidelines for the safe handling of monoclonal antibodies for cancer treatment by healthcare personnel. *Intern Med J*. 2014 ; 44 (10) : 1018-26.
- 8 | Position statement : Safe handling of monoclonal antibodies in healthcare settings. Clinical Oncology Society of Australia. Cancer Pharmacists Group CPG Australia, 2013 (www.cosa.org.au/media/173517/cosa-cpg-handling-mabs-position-statement_november-2013_final.pdf).
- 9 | **HALSEN G, KRÄMER I** - Assessing the risk to health care staff from long-term exposure to anticancer drugs--the case of monoclonal antibodies. *J Oncol Pharm Pract*. 2011 ; 17 (1) : 68-80.
- 10 | **CHANG J, LEONG RW** - Occupational health and safety

- of anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibodies with casual exposure. *Expert Opin Biol Ther.* 2014 ; 14 (1) : 27-36.
- 11 | KING J, ALEXANDER M, BYRNE J, MACMILLAN K ET AL. - A review of the evidence for occupational exposure risks to novel anticancer agents - A focus on monoclonal antibodies. *J Oncol Pharm Pract.* 2016 ; 22 (1) : 121-34.
- 12 | FALERO-DIAZ G, CHALLACOMBE S, RAHMAN D, MISTRY M ET AL. - Transmission of IgA and IgG monoclonal antibodies to mucosal fluids following intranasal or parenteral delivery. *Int Arch Allergy Immunol.* 2000 ; 122 (2) : 143-50.
- 13 | SAMSON G, GARCÍA DE LA CALERA A, DUPUIS-GIROD S, FAURE F ET AL. - Ex vivo study of bevacizumab transport through porcine nasal mucosa. *Eur J Pharm Biopharm.* 2012 ; 80 (2) : 465-69.
- 14 | PLEYER U, MILANI JK, DUKES A, CHOU J ET AL. - Effect of topically applied anti-CD4 monoclonal antibodies on orthotopic corneal allografts in a rat model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995 ; 36 (1) : 52-61.
- 15 | PALLARDY M - Les complications toxiques liées à l'utilisation des anticorps monoclonaux. *Méd Sci.* 2009 ; 25 (12) : 1130-34.
- 16 | BREEDVELD FC - Therapeutic monoclonal antibodies. *Lancet.* 2000 ; 355 (9205) : 735-40.
- 17 | Guidance for Industry S6 Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), ICH, 1997 (www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm074957.pdf).
- 18 | CRUL M, FRANKI AS, SIMONS K - Preparation of monoclonal antibodies: practice across Europe. *Eur J Oncol Pharm.* 2011 ; 5 (3-4) : 6-8.
- 19 | DE GOEDE A, ZANDVLIET M, KOSTERINK J - Occupational risk of anticancer monoclonal antibodies. *Eur J Hosp Pharm Pract.* 2011 ; 17 (3) : 62-64.
- 20 | KAESTLI LZ, FONZO-CHRISTE C, BONFILLON C, DESMEULES J ET AL. - Development of a standardised method to recommend protective measures to handle hazardous drugs in hospitals. *Eur J Hosp Pharm.* 2013 ; 20 (2) : 100-05.
- 21 | BLUEMEL J - Carcinogenicity assessment of biologics. The American College of Toxicology (ACT) and the The German Society of Toxicology (GST), 2013 (www.actox.org/meetCourses/Webinar-Bluemel-Carcinogenicity.pdf).
- 22 | Detection of toxicity to reproduction for medicinal products and toxicity to male fertility S5(R2). International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. ICH, 2005 (www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S5/Step4/S5_R2_Guideline.pdf).
- 23 | HYRICH KL, VERSTAPPEN SM - Biologic therapies and pregnancy: the story so far. *Rheumatology (Oxford).* 2014 ; 53 (8) : 1377-85.
- 24 | LANSITA JA, MOUNHO-ZAMORA B - The development of therapeutic monoclonal antibodies : overview of the nonclinical safety assessment. *Curr Pain Headache Rep.* 2015 ; 19 (2) : 2.
- 25 | Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Site de l'European Medical Agency (EMA) (www.ema.europa.eu/ema).
- 26 | LUPSE M - Évaluation et prévention du risque d'exposition aux anticorps monoclonaux chez les professionnels de santé. Mémoire pour l'obtention du Diplôme Interuniversitaire de toxicologie médicale. Paris : UFR de Médecine Paris Diderot ; 2013 : 31 p.
- 27 | ALEXANDER M, KING J, LINGARATNAM S, BYRNE J ET AL. - A survey of manufacturing and handling practices for monoclonal antibodies by pharmacy, nursing and medical personnel. *J Oncol Pharm Pract.* 2016 ; 22 (2) : 219-27.
- 28 | WHITMARSH S, SHAW F - Guideline for the Preparation or Manipulation of Monoclonal Antibodies (MABs) and related compounds such as Fusion Proteins, used in the treatment of cancer. NHS. Pan Birmingham. Cancer Network. University Hospitals Birmingham NHS, 2012 (www.uhb.nhs.uk/Downloads/pdf/CancerPbPreparationOfMonoclonalAnti-bodies.pdf).
- 29 | Guidance on the safe handling of monoclonal antibody (mab) products. 4th edition. London: NHS Pharmaceutical Quality Assurance Committee ; 2008 : 3 p.
- 30 | Cytotoxic Policy. Policy and guidelines for the safe prescribing, handling and administration of cytotoxic drugs. 5th edition. NHS. St Luke's Cancer Alliance, 2015 (<http://stlukescanceralliance.co.uk/wp-content/uploads/2015/10/St-Lukes-Cancer-Alliance-Cytotoxic-Policy-Edition-5-Jan-2015.pdf>).
- 31 | Recommandations pour la préparation des anticorps monoclonaux dans les unités centralisées des anticancéreux. Lyon : Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO) ; 2011 : 4 p.
- 32 | LANGFORD S, FRADGLEY S, EVANS M, BLANKS C - Assessing the risk of handling monoclonal antibodies. *Hosp Pharm.* 2008 ; 15 : 60-64.
- 33 | DAVID C - Enceintes ventilées. Synthèse à l'usage des services de santé au travail. Mise au point TP 24. *Réf Santé Trav.* 2016 ; 146 : 105-109.
- 34 | FALCY M, NDAW S, PILLIÈRE F - Cytotoxiques : évaluation des risques professionnels. Encyclopédie médico-chirurgicale. Pathologie professionnelle et de l'environnement 16-545-A-05. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2015 : 11 p.
- 35 | Bonnes pratiques de préparation. Ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2007 (<http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/b00707.pdf>).

***Tout savoir sur les dangers
liés aux substances chimiques !***

**BASE DE DONNÉES
FICHES
TOXICOLOGIQUES**
www.inrs.fr/fichetox



La collection des Fiches toxicologiques de l'INRS est rassemblée dans une nouvelle base de données accessible en ligne.

Pratique, ergonomique et consultable sur ordinateur, tablette et smartphone, elle offre un accès simplifié aux données disponibles sur plus de 300 substances chimiques : dangers pour la santé, valeurs limite d'exposition, étiquetage...

Pour faciliter l'utilisation au poste de travail, la collection s'enrichit également de fiches synthétiques qui condensent les informations essentielles sur chaque substance.



***Des outils précieux
pour mieux
évaluer et prévenir
les risques chimiques
en entreprise !***

