



UNIVERSITÉ DE GENÈVE

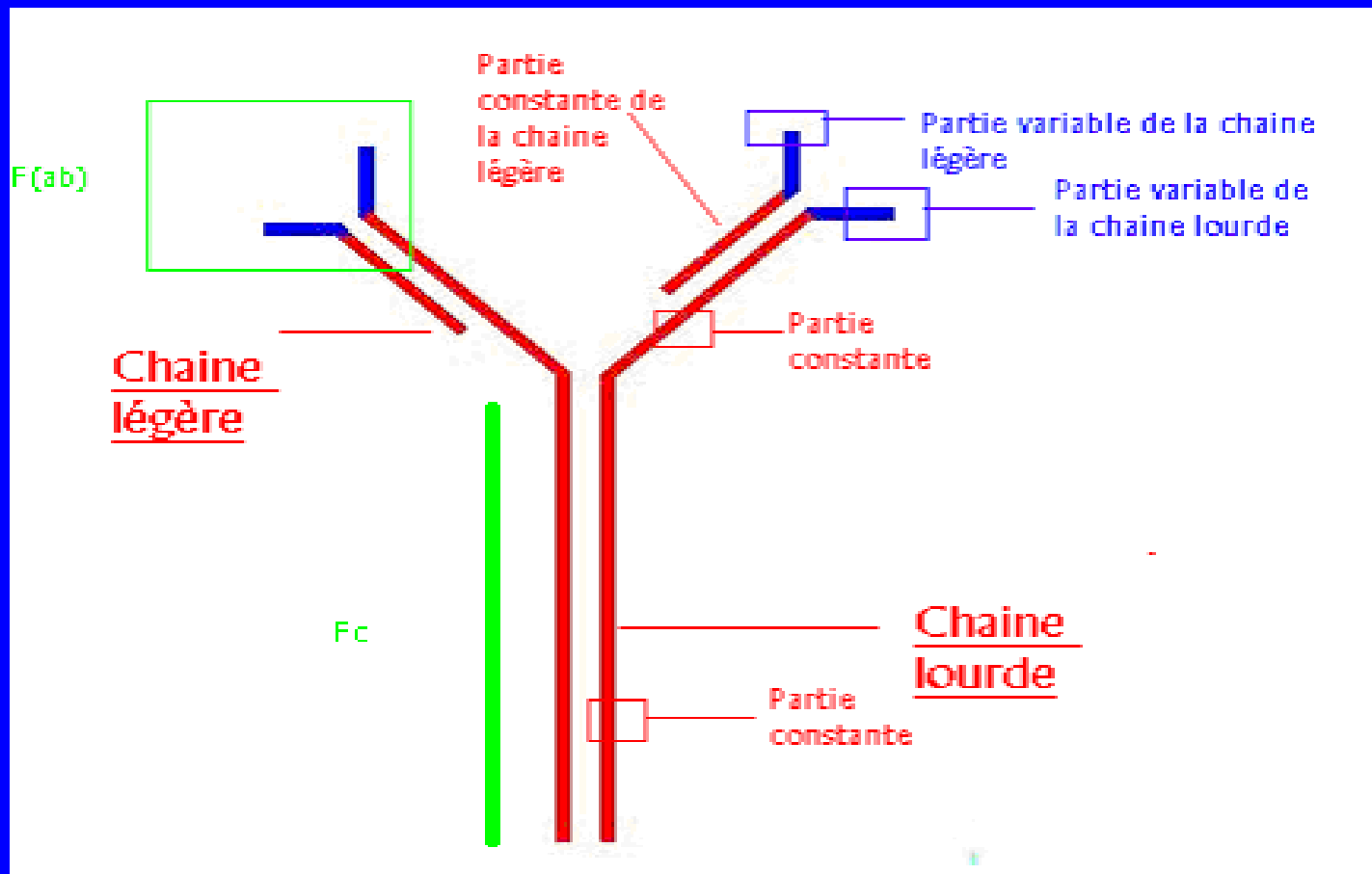
# Evaluation des risques liés à la manipulation des anticorps monoclonaux

Alemany Caroline  
Travail de diplôme  
30 Juin 2005

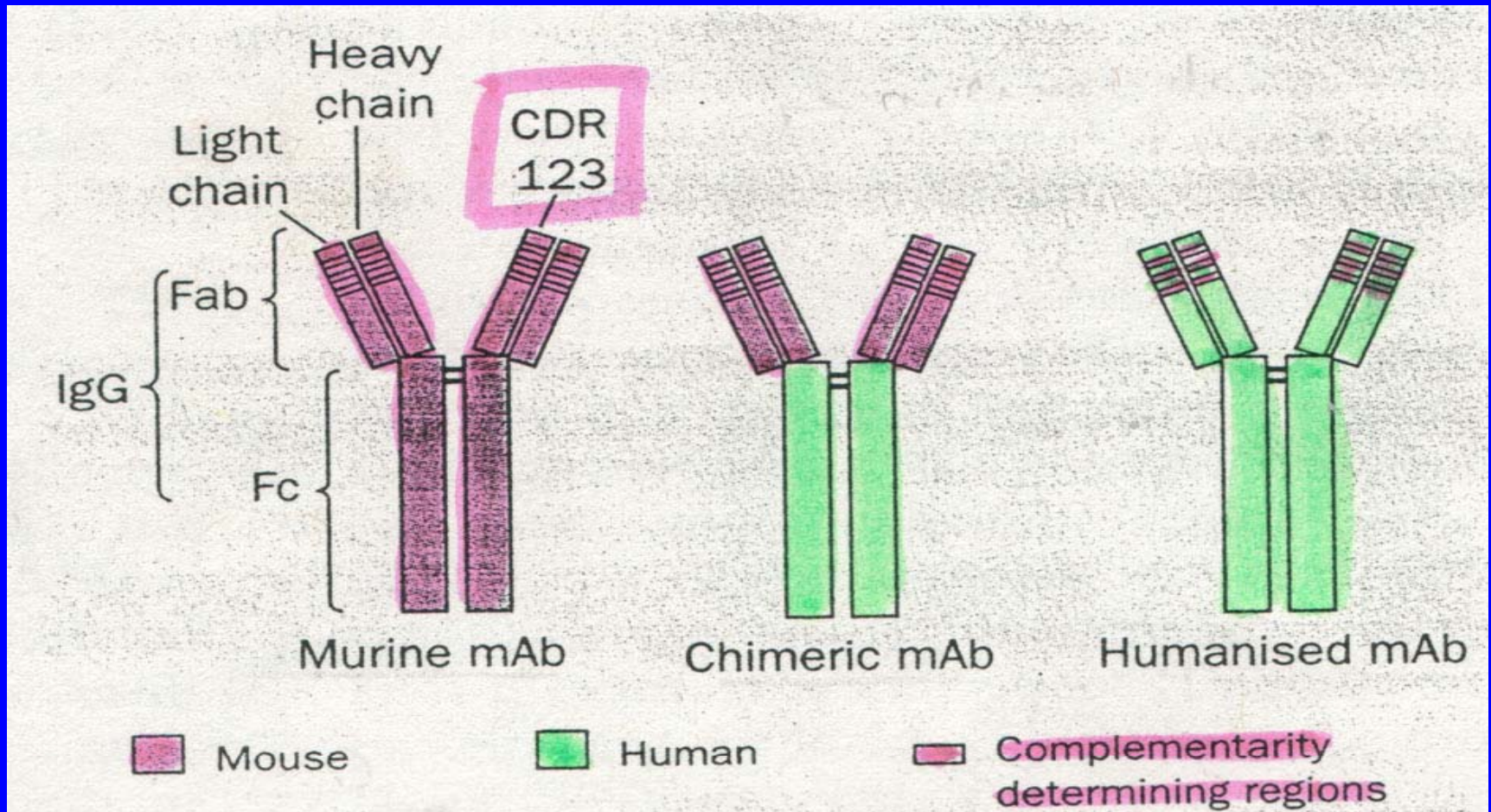
# Plan de présentation

- Partie théorique: définition et structure d'un anticorps monoclonal
- Types d'anticorps monoclonaux
- Problématique de la manipulation des anticorps monoclonaux
- Objectifs du projet
- Détermination et résultats de la toxicité des produits
- Questionnaires européens adressés aux pharmaciens hospitaliers et résultats
- Questionnaires aux infirmiers des différents services des HUG et résultats
- Conclusion et perspectives

# Définition et structure d'un anticorps monoclonal



# Types d'anticorps monoclonaux



# Problématique de la manipulation des anticorps monoclonaux

- Nouveaux agents thérapeutiques
- Mécanismes d'actions complexes
- Certains sont utilisés dans des indications oncologiques et sont assimilés à des cytostatiques → Donc suspicion de toxicité
- Aux HUG, depuis 2002, la manipulation des cytostatiques est centralisée à la pharmacie
- Actuellement les anticorps monoclonaux sont manipulés régulièrement dans les différents services

# Problématique de la manipulation des anticorps monoclonaux

- Peu de données dans la littérature, de la part des fabricants (Compendium Suisse des médicaments) sur les mesures de protections personnelles à adopter.

→ le risque professionnel potentiel semble  
actuellement encore mal déterminé → ?

# Objectifs du projet

- Evaluation de la toxicité des anticorps monoclonaux
  - recherche bibliographique approfondie
  - collaboration avec un toxicologue
- Classement des anticorps monoclonaux en 4 classes de toxicité
- Enquête européenne sous forme de questionnaires adressés aux pharmaciens hospitaliers
- Enquête auprès des IRUs au sein des services des HUG manipulant fréquemment les anticorps monoclonaux

# Toxicité des produits

## Liste des médicaments étudiés

<b>DCI</b>	<b>Nom de marque</b>
abciximab	Reopro <sup>®</sup>
adalimumab	Humira <sup>®</sup>
alemtuzumab	MabCampath <sup>®</sup>
basiliximab	Simulect <sup>®</sup>
bevacizumab	Avastin <sup>®</sup>
cetuximab	Erbitux <sup>®</sup>
daclizumab	Zenapax <sup>®</sup>
efalizumab	Raptiva <sup>®</sup>



# Toxicité des produits

## Liste des médicaments étudiés

<b>DCI</b>	<b>Nom de marque</b>
gemtuzumab ozogamicin	Mylotarg <sup>®</sup>
infliximab	Remicade <sup>®</sup>
muromonab CD3	Orthoclone OKT3 <sup>®</sup>
natalizumab	Antegren / Tysabri <sup>®</sup>
palivizumab	Synagis <sup>®</sup>
rituximab	MabThéra <sup>®</sup>
trastuzumab	Herceptin <sup>®</sup>

# Protocole pour la détermination du niveau de toxicité des produits

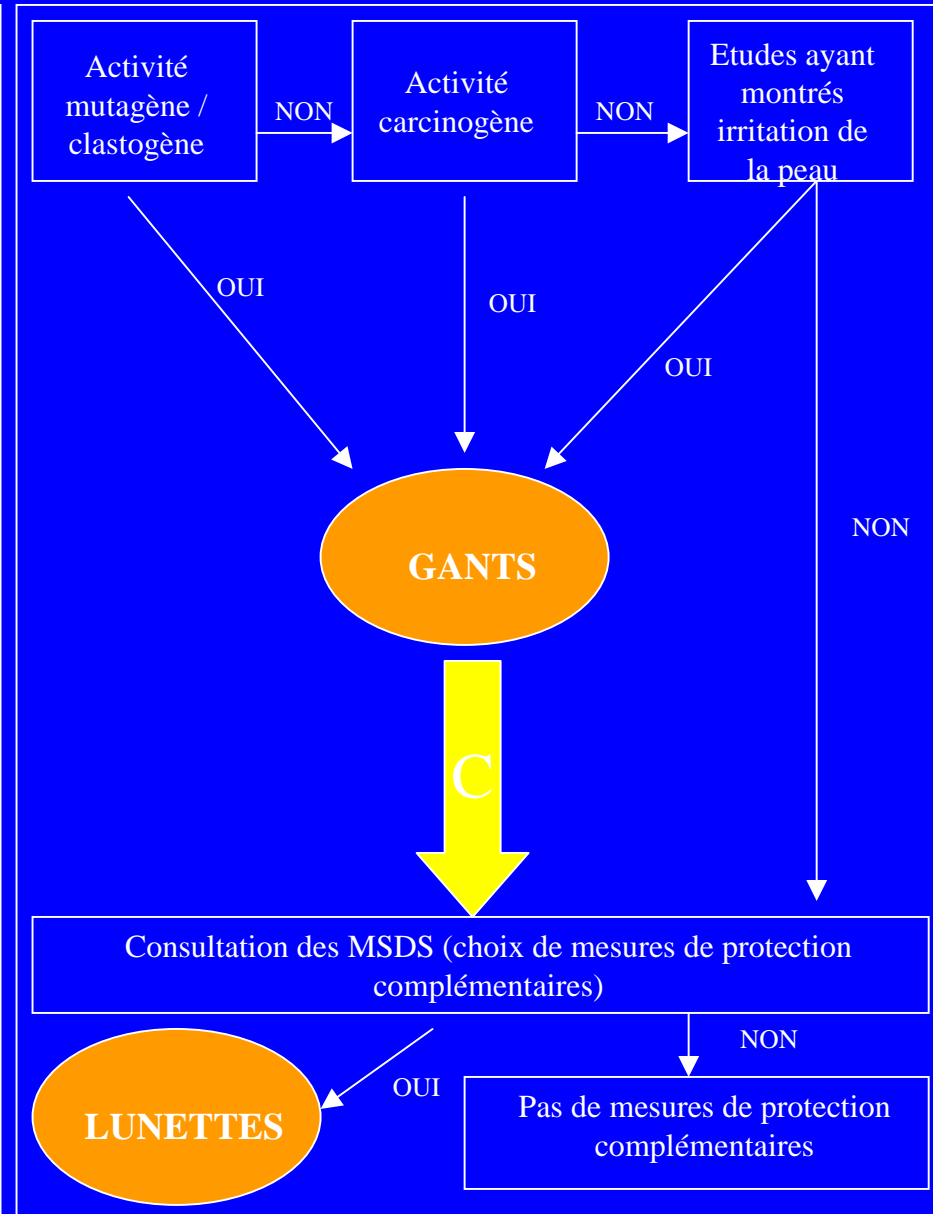
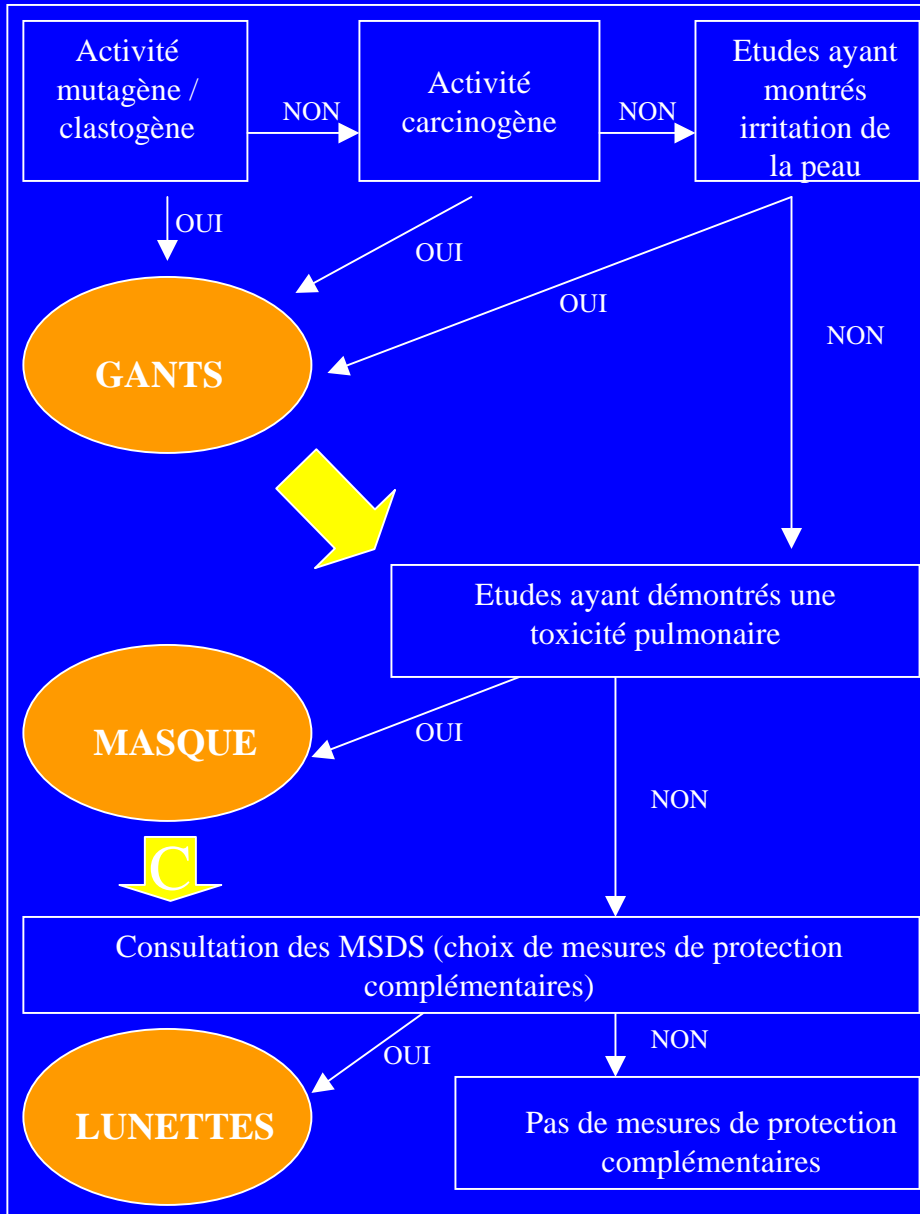
- **Forme galénique de l'anticorps monoclonal**
  - **Activité mutagénique et clastogénique**
  - **Activité carcinogénique**
- Compendium
  - Site de la FDA
  - Site de l'EMEA
  - AHFS, questionnaires GSASA

# Protocole pour la détermination du niveau de toxicité des produits

- Etudes précliniques ou cliniques ayant révélé une irritation au niveau de la peau
- Etudes précliniques ou cliniques ayant révélé une toxicité au niveau pulmonaire
- Material Safety Data Sheet (MSDS)  
Conclusion: mesures de protections à prendre (gants, lunettes, ou masque) lors de la manipulation des produits toxiques.

# Forme galénique: **POUDRE**

# Forme galénique: **LIQUIDE**



# Elaboration d'une classification finale de toxicité et mesures de protection

- Classe 1 → gants + lunettes + masque
  - Classe 2 → gants + lunettes
  - Classe 3 → gants
  - Classe 4 → Aucune mesure de protection
- En cas d'accident, pour les produits de classe 1, 2 et 3: gants + lunettes + masque

# Résultats de l'évaluation de la toxicité des produits

Classe 1	Mylotarg <sup>®</sup>
Classe 2	MabCampath <sup>®</sup>
Classe 2	MabThéra <sup>®</sup>
Classe 2	Avastin <sup>®</sup>
Classe 2	Erbitux <sup>®</sup>
Classe 3	Remicade <sup>®</sup>

# Résultats de l'évaluation de la toxicité des produits

Classe 4	Simulect <sup>®</sup>
Classe 4	Zenapax <sup>®</sup>
Classe 4	Humira <sup>®</sup>
Classe 4	Raptiva <sup>®</sup>
Classe 4	Reopro <sup>®</sup>
Classe 4	Synagis <sup>®</sup>
Classe 4	Herceptin <sup>®</sup>
Classe 4	Orthoclone OKT3 <sup>®</sup>
Classe 4	Tysabri <sup>®</sup>

# Résultats des questionnaires européens

- Suisse : 12 questionnaires reçus sur 43 envoyés → 28%
- Allemagne: 5 questionnaires reçus sur 35 envoyés → 15%
- Angleterre: 4 questionnaires reçus
- France: 1 questionnaire reçu



# Thèmes traités

- Directives nationales
- Transport
- Centralisation
- Protections individuelles dans les unités de soins
- Elimination
- Recommandations écrites en cas d'accident dans les services
- Femmes enceintes et la visite médicale

# Directives nationales

- 58% des pharmaciens hospitaliers suisses connaissent les directives de la SUVA vis -à-vis des anticorps monoclonaux
  - Au niveau européen, directives nationales absentes
- perspective: directives au niveau national pour les anticorps monoclonaux de toxicité 1, 2 et 3

# Transport

- Suisse et Europe confondus, la moitié des questionnaires révèle une absence de consignes.
- Caisses identifiées comme contenant un produit à risque:
  - 33% des hôpitaux suisses
  - 30% des hôpitaux européens
- Perspective: harmoniser au moins au niveau national les consignes pour les anticorps monoclonaux de toxicité 1, 2 et 3

# Centralisation

- 9 % des hôpitaux interrogés centralisent la reconstitution des anticorps monoclonaux à la pharmacie.
- Réponses variables:
  - 2 hôpitaux anglais centralisent la totalité des anticorps monoclonaux
  - 2 autres n'en centralisent aucun
- La centralisation:
  - pharmacie
  - service d'oncologie
  - pharmacie et service d'oncologie

# Centralisation

- 82% des hôpitaux interrogés ne centralisent que certains anticorps monoclonaux:
    - MabCampath<sup>®</sup>
    - MabThéra<sup>®</sup>
    - Erbitux<sup>®</sup>
    - Avastin<sup>®</sup>
    - Herceptin<sup>®</sup>
    - Mylotarg<sup>®</sup>
- Perspective: Centraliser les anticorps monoclonaux de classe 1, par exemple le Mylotarg<sup>®</sup>, si celui-ci est fréquemment manipulé dans les services.

# Protections individuelles dans les unités de soins

- Etant donné que les mesures de protections sont supérieures dans les services d'oncologie, ceux-ci n'ont pas été pris en compte
  - observer réellement les mesures prises par le manipulateur confronté à un anticorps monoclonal dans n'importe quelle unité de soins
- 58 % des manipulateurs ont peu ou quasiment aucun moyen de protections (50% au niveau Suisse) à disposition dans les services

# Protections individuelles dans les unités de soins

→ Résultats à interpréter et moduler en fonction de la centralisation des anticorps monoclonaux à la Pharmacie ou en Oncologie. (mesures de protections optimales)

→ Perspective: diffusion de la classification de toxicité et prise de conscience du manipulateur quant aux mesures de protections à adopter

# Elimination des anticorps monoclonaux

- Globalement, hétérogénéité des résultats
  - 24%: conteneurs rigides destinés à la destruction des produits dangereux (cytostatiques ou autres)
  - 24%: conteneurs destinés aux déchets biologiques
  - 38%: formule mixte
  - 14%: poubelles normales



# Élimination des anticorps monoclonaux

- Services manipulant les cytostatiques → anticorps monoclonaux préférentiellement éliminés dans les conteneurs rigides destinés à la destruction des produits dangereux ( cytostatiques ou autres)
- Globalement, aucune recommandation concernant les excréta

# Recommandations écrites en cas d'accident dans les services

- Hétérogénéité des résultats: les allemands et l'hôpital de Strasbourg sont relativement préventifs, à l'opposé, les anglais n'ont pas de recommandations.
- 33% des hôpitaux suisses établissent des recommandations
  - Perspective: pour les produits de classe 1, 2 et 3

# Femmes enceintes

- En Suisse: 67% des hôpitaux autorisent les femmes enceintes à manipuler (sauf pour certains hôpitaux, non autorisées à manipuler ceux considérés comme des cytostatiques)
- En Europe: 30% des hôpitaux autorisent les femmes enceintes à manipuler

# Visite médicale

- En Suisse, seulement 17% ont une visite obligatoire annuelle
- En Allemagne, 4 hôpitaux sur 5 ont institué une visite annuelle
- En Angleterre, aucune visite médicale

# Questionnaire destiné aux IRUs

<b>Soins intensifs d'oncologie 5 FL</b>	<b>Service d'oncologie ambulatoire</b>
<b>Service de chirurgie et de transplantation OAL/ GREF</b>	<b>Service d'oncogynécologie</b>
<b>Service de médecine interne de réhabilitation 2CK</b>	<b>Service de médecine interne 8BL-8CL</b>
<b>Service de médecine interne 6DL-6EL (oncologie)</b>	<b>Service des soins intensifs de médecine</b>
<b>Service de chirurgie cardio vasculaire thoracique 4 CL</b>	

# Thèmes traités

- Connaissance de la toxicité des produits
- Manipulation des produits
- Mesures de protections individuelles

# Connaissance de la toxicité des produits

- 2 services sur 8 manipulant des anticorps monoclonaux de classe 1 à 3 les considèrent comme dangereux
- 1 service manipulant le Reopro<sup>®</sup> et le Simulect<sup>®</sup> (classe 4) les considère comme dangereux
- Peu ou pas de directives de la part des médecins
- Sensibilisation dans les services oncologiques  
→ Perspective: élargissement de l'information à l'ensemble des services manipulant les anticorps monoclonaux

# Manipulation des produits

- 3 services préparent certains anticorps monoclonaux dans un lieu différent des autres médicaments:
  - Service des isolettes → hotte à flux laminaire horizontal
  - Service 6DL-6EL → place de travail réservée à la manipulation du Mabthéra<sup>®</sup> et de l'Herceptin<sup>®</sup>
  - Service de rhumatologie → pièce spécialement aménagée pour la perfusion du Remicade<sup>®</sup>, confort et tranquillité du malade





Lieu de préparation du Mabthéra® et de l'Herceptin® dans le service 6DL-6EL

# Mesures de protections individuelles

- Variabilité: certains services ne se protègent pas du tout, alors que d'autres prennent des mesures de protections pour le Remicade<sup>®</sup> et le Mabthéra<sup>®</sup> par exemple.
- Hypothèse: Suite à la centralisation des cytostatiques à la pharmacie, relâchement de la vigilance et sous-estimation de la toxicité des produits.

# Mesures de protections individuelles

- Services où les mesures de protections maximales sont prises, suite à l'intervention de l'infirmière spécialiste en oncologie qui applique le « principe de précaution »
- Certains services manipulent par exemple le Simulect<sup>®</sup> avec gants+lunettes+masque → Classe 4!!!
- A l'inverse certains services manipulent des produits de classe 1 et 2 sans mesure de protection

# Conclusion et perspectives

- Mylotarg<sup>®</sup> est le produit le plus toxique à manipuler → centralisation
- Produits de classe 2 et 3 → centralisation à envisager selon la fréquence de manipulation
- Problématique entre la SUVA et la classification de toxicité effectuée
- Diffusion de la classification des produits toxiques dans tous les services et mesures de protections à adopter → cartes pour les infirmières, poster dans les pharmacies d'unité, journée de formation dispensée par les pharmaciens

# Conclusion et perspectives

- Diffusion des résultats de la classification de toxicité aux différents hôpitaux européens
- Concertations entre différents pharmaciens d'hôpitaux pour harmoniser les mesures de protections existantes, voire étendre l'enquête dans d'autres pays
- Collaboration entre médecins, pharmaciens, pharmacologues, IRUs, pour améliorer la sécurité
  - transport
  - préparation
  - administration
  - élimination