



UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Section des sciences pharmaceutiques
Laboratoire de galénique

Evaluation des risques liés à la manipulation des Anticorps monoclonaux

Travail de diplôme

présenté à la

Faculté des sciences de
l'Université de Genève

par

Alemany Caroline

Responsables

Dr Pascal Bonnabry, Dr Caroline Fonzo-Christe, Mme Laure Zoé Kaestli, Pharmacie des HUG

Genève
2005

TABLE DES MATIERES

<i>Remerciements</i>	2
<i>Résumé</i>	4
<i>I Introduction</i>	5
I.1 Evaluation toxicologique des médicaments	5
I.2 Généralités sur les Anticorps monoclonaux	6
I.3 Manipulation des Anticorps monoclonaux	12
I.4 Objectif du projet	13
<i>II Méthodes</i>	14
II.1 Statistiques d'utilisation des anticorps monoclonaux aux HUG	14
II.2 Toxicologie des anticorps monoclonaux	14
II.3 Elaboration d'un questionnaire destiné aux Pharmaciens d'hôpitaux dans les différents pays	19
II.4 Elaboration d'un questionnaire destiné aux infirmières dans les différents services des HUG	20
<i>III Résultats</i>	21
III.1 Statistiques d'utilisation des anticorps monoclonaux aux HUG	21
III.2 Détermination des classes de toxicité	22
III.3 Questionnaire destiné aux Pharmaciens d'hôpitaux dans les différents pays	25
III.4 Elaboration d'un questionnaire destiné aux infirmières dans les différents services des HUG	27
<i>IV Discussion</i>	30
IV.1 Toxicologie des anticorps monoclonaux	30
IV.2 Questionnaire destiné aux Pharmaciens d'hôpitaux dans les différents pays	34
IV.3 Elaboration d'un questionnaire destiné aux infirmières dans différents services des HUG	38
<i>V Conclusion</i>	41
<i>VI Perspectives</i>	43

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier le Dr Pascal Bonnabry, chef de service à la Pharmacie pour m'avoir accepté au sein de son équipe de travail.

J'aimerais également remercier particulièrement le Dr Caroline Fonzo-Christe, Mme Laure-Zoé Kaestli, Pharmacien, et le Dr Jules Desmeules qui m'ont apporté de précieux conseils pour me guider dans ce travail.

Sans oublier bien sûr les personnes, sans qui le projet n'aurait pas abouti :

Le Dr Catherine Deloche, le Dr Marie Paul Simonin, l'infirmière spécialiste clinique oncologie, Mme Lucienne Bigler-Perrotin, les infirmières interrogées dans les différentes unités de soin, les Pharmaciens hospitaliers ayant répondu au questionnaire, et toute l'équipe de la Pharmacie, pour son accueil chaleureux et sa disponibilité.

Résumé

Actuellement, les **anticorps monoclonaux** sont manipulés régulièrement dans les unités de soins. La toxicité réelle de ces produits, les recommandations existantes et les mesures de protection à appliquer lors de leur manipulation restent encore floues. De plus, si certains sont répertoriés dans la catégorie des cytostatiques, il est intéressant de connaître les mesures de précautions éventuelles pour les autres médicaments, classés comme anticorps monoclonal, en matière de santé au travail.

Une revue de la littérature a montré une quasi absence de données en matière d'exigences ou de recommandations sur la manipulation des anticorps monoclonaux.

Une analyse de toxicologie de ces produits, en collaboration avec un pharmacologue et toxicologue a permis de classer ces anticorps monoclonaux dans quatre catégories différentes, corrélées avec des mesures de précautions à appliquer lors de la manipulation. Dans la classe 1 (gants +lunettes + masque), la plus toxique, se trouve le gemtuzumab, puis dans les classes 2 et 3 (gants et lunette, ou gants seuls) sont incorporés respectivement le rituximab, cetuximab, bevacizumab, alemtuzumab et l'infliximab.

Une étude au niveau européen a démontré une hétérogénéité dans la façon de manipuler les anticorps monoclonaux, ainsi qu'une différence au niveau des directives nationales. Les consignes concernant la préparation, le transport et l'élimination des anticorps monoclonaux sont très variables. Seul 9% des hôpitaux interrogés ont centralisé la préparation des anticorps monoclonaux à la pharmacie.

Enfin, une enquête auprès des infirmières des HUG a indiqué un manque d'informations sur les connaissances de degré de toxicité de ces différents produits, ainsi qu'au niveau des mesures de protections personnelles à prendre selon les services. Les services d'oncologie sont mieux sensibilisés aux risques que les autres services de l'hôpital.

Cette étude a pour objectif d'améliorer la sécurité du personnel soignant lors de la manipulation de ces produits.

Mots-clés : Anticorps monoclonaux- toxicité- risque- manipulation

I Introduction

I.1 Evaluation toxicologique des médicaments

Des tests de mutagénicité, de carcinogénicité et de tératogénicité sont effectués en phase pré-clinique lors de l'évaluation des médicaments.

Des définitions de base doivent servir à bien comprendre les différents termes utilisés lors d'une analyse toxicologique des produits.

- **Mutagène** : « pouvoir de déclencher une mutation », c'est à dire une variation brusque, parfois considérable pouvant se manifester chez des sujets normaux en apparence, ou être héréditaire et caractériser une nouvelle espèce. La mutation est le résultat d'une modification brutale au moment de la division cellulaire d'un segment plus ou moins étendu de la molécule d'ADN; elle peut intéresser une fraction de gène, un ou plusieurs gènes, parfois même un volumineux segment de chromosome. La modification brusque peut également porter sur des chromosomes entiers et modifier leur nombre ou leur structure.(1)

Une substance est dite **clastogène** lorsqu'elle provoque des cassures au niveau de l'ADN. (1)

Exemples de tests souvent utilisés pour identifier une substance mutagène :

→ Le test d'Ames « bacterial reverse mutation test »:

Test in vitro, permettant de savoir si une substance est mutagène et donc potentiellement carcinogène. Ce test consiste à examiner si une substance chimique est capable d'induire des mutations spécifiques chez différentes souches de *Salmonella Typhimurinum*. Les souches utilisées dans ce test sont des souches porteuses d'une mutation dans un des gènes gouvernant la synthèse d'histidine. Cette mutation **His⁻** rend les souches incapables de pousser sur un milieu sans histidine. Avec une fréquence très faible, ces mutations **His⁻** se transforment spontanément vers **His⁺** et les cellules retrouvent leur capacité à pousser sur un milieu dépourvu d'histidine. Cette fréquence de réversion peut augmenter en exposant les bactéries **His⁻** à des agents mutagènes. Ainsi, le test d'Ames permet de quantifier l'induction de ces mutations. (2)

→ Test du micronucleus au niveau de la moelle chez la souris ou chez le rat (« Mammalian ErythrocyteMicronucleus test ») :

Test in vivo utilisé pour la détection de dégâts induits par une substance test sur les chromosomes ou l'appareil mitotique des érythroblastes par l'analyse des érythrocytes collectés dans la moelle et /ou les cellules sanguines périphériques d'animaux, habituellement chez des rongeurs.

Lorsqu'un érythroblaste évolue vers un érythrocyte polychromatique au niveau de la moelle osseuse, le noyau principal est extrudé . Des micronoyaux peuvent subsister à l'intérieur du cytoplasme de la cellule. Ces micronoyaux surviennent durant la division

cellulaire (métaphase, anaphase), à la suite d'une atteinte clastogénique (formation d'un fragment de chromosome) ou aneugénique (perte de chromosome).

Une augmentation de la fréquence des micronoyaux dans les érythrocytes polychromatiques des animaux traités est un signe d'atteinte chromosomique. (3)

- **Carcinogène** : pouvoir de provoquer le développement d'un cancer ou d'une lésion qui peut être le point de départ d'un cancer (1). Les tests s'effectuent à long terme et à des dosages différents sur des animaux. Ils doivent être interprétés avec une grande minutie lors de tests de mutagénicité positifs.
- Souvent, les tests de carcinogénicité ne sont pas effectués lors de l'enregistrement du médicament. Cela dépend de la population cible, de la durée du traitement, de l'indication (en effet, si le traitement est de courte durée ou qu'une seule administration du médicament est requise, une étude de carcinogénicité n'a pas réellement lieu d'être). On peut évoquer les raisons suivantes :
 - Parfois, chez les animaux, il peut y avoir des réactions de type croisé, et les réactions attendues ne seront pas représentatives de celles chez l'homme (par exemple, les récepteurs ne sont pas présents). Ainsi, l'animal ne répondra pas forcément de manière appropriée au traitement
 - Le produit peut être enregistré sur le marché tandis que les fabricants s'engagent à effectuer des tests ultérieurement ou continuent les tests qui sont déjà en cours.
 - Parfois, étant donné que ce sont des médicaments à base de protéines, donc déjà présents dans l'organisme (endogènes), il n'est pas nécessaire de faire des études de carcinogénèse.
- **Tératogène** : qui provoque des malformations (1). Les tests s'effectuent à long terme et à des dosages différents sur des animaux. Ils doivent être interprétés avec une grande sensibilité suite aux différents tests de mutagénicité effectués. Les tests s'effectuent habituellement chez l'animal, au moins sur deux générations de mâles et femelles et deux espèces.(rat et lapin) et évaluent aussi bien les atteintes sur le système reproducteur, que la maturation post-natale et les capacités de reproduction de la nouvelle génération. (3)

I.2 Généralités sur les Anticorps monoclonaux

I.2.1 Définition

Un anticorps est une substance synthétisée par certaines de nos cellules (lymphocytes) en réponse à une stimulation par une substance étrangère à notre organisme (antigène). Un anticorps est dit monoclonal (« mab », en anglais, « monoclonal antibody »), quand ses extrémités ne peuvent se fixer que sur un seul antigène spécifique.(4)

Un **anticorps monoclonal** est un anticorps synthétisé par un clone unique de lymphocytes B. En regard des anticorps polyclonaux utilisés notamment dans le traitement des rejets de greffe

sous la forme de sérum antilymphocytaire (globuline antilymphocytaires, lymphoglobuline, thymoglobulines), ils sont monospécifiques et homogènes, ce qui explique leur intérêt aussi bien comme outils de diagnostic que comme médicament.(5)

I.2.2 Structure

La figure 1 permet de visualiser la représentation d'un anticorps monoclonal.

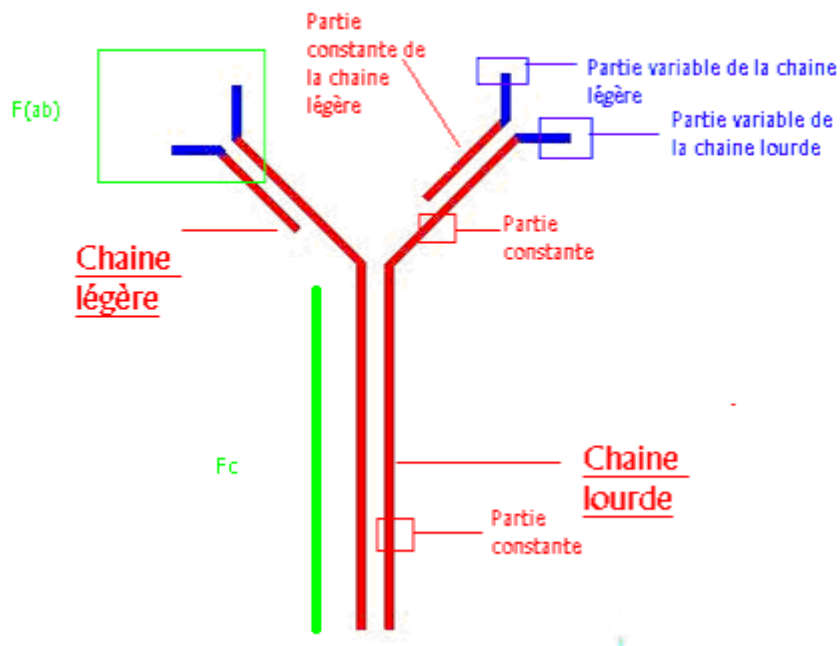


Figure 1 : Représentation schématique d'un anticorps monoclonal

Les anticorps ou immunoglobulines sont constitués par deux chaînes protéiques lourdes et par deux chaînes légères, chacune d'entre elles étant composée par divers domaines.

- Un domaine variable
 - Un domaine constant
 - Un domaine Fab
 - Un domaine Fc
- Un domaine précis, le fragment Fab, qui est composé de chaînes lourdes et légères variables, a pour fonction de reconnaître les antigènes. C'est la zone complémentaire de l'épitope de l'antigène qui se lie à l'anticorps.(5)
 - Le domaine Fc, quant à lui, détermine l'activité pharmacologique propre à l'anticorps. C'est lui qui agit sur le récepteur reconnu par le domaine Fab ou qui active les molécules cibles de la globuline. Comme il sera expliqué par la suite, il est beaucoup plus intéressant pour un traitement par des anticorps monoclonaux que la partie Fc soit proche au niveau structural d'un anticorps humain. En effet, les essais cliniques reposant sur l'administration d'anticorps murins n'ont pas permis en ce sens de vérifier l'exacte activité des globulines, car le fragment Fc murin n'agit probablement que partiellement sur des protéines ou des récepteurs humains,

d'où l'intérêt des travaux ayant permis de fabriquer des anticorps plus proches au plan structural des anticorps humains.(5)

1.2.3 Historique

1.2.3.1 Découverte des anticorps monoclonaux

Köhler et Milstein ont mis au point une technique d'hybridation en 1975.

Ils ont fusionné une cellule immortelle (de myélome) avec une cellule fonctionnelle (un lymphocyte B) pour obtenir une cellule fille hybride ayant les propriétés de ses deux parents. L'hybride obtenu est immortel et fonctionnel, c'est-à-dire qu'il peut être aisément cultivé et qu'il sécrète un type et un seul d'immunoglobuline. C'est grâce à cette technique qu'on a pu fabriquer des anticorps monoclonaux, tous issus du même clone cellulaire, donc fabriquant des quantités théoriquement infinies d'un seul type d'immunoglobuline reconnaissant un seul type d'antigène.(6) La figure 2 illustre cette technique d'hybridation.

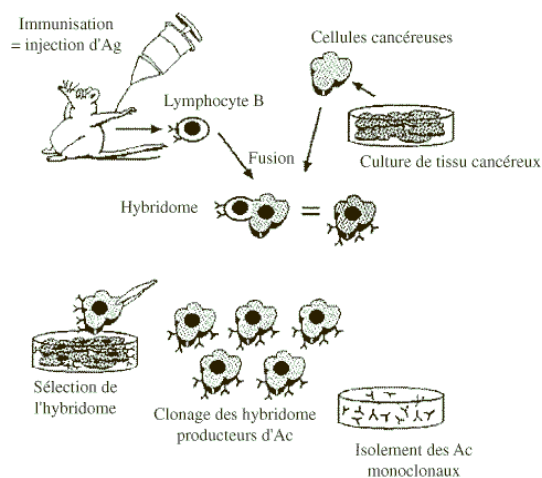


Figure 2: Technique d'hybridation de Köhler et Milstein (7)

En thérapeutique, en particulier en cancérologie, cette nouvelle méthode semblait être prometteuse car elle permettait au médicament de se fixer spécifiquement sur l'antigène tumoral pour détruire spécifiquement la cellule cancéreuse.(6) C'est la raison pour laquelle le choix de l'anticorps est réalisé en connaissant la cible sur laquelle on souhaite agir : il peut s'agir d'un antigène cellulaire, comme un fragment de récepteur exprimé sur la membrane, ou d'une protéine circulante, comme une cytokine.(5)

Bien que les possibilités qu'ils ouvraient en thérapeutique aient pu sembler évidentes, il a fallu attendre une décennie de mise au point avant qu'un anticorps monoclonal soit introduit en pratique médicale. En fait, la première observation ayant laissé supposer qu'il était possible d'utiliser en thérapeutique un anticorps monoclonal a été réalisée en 1982, lorsqu'un patient atteint d'un lymphome montra une réponse complète à un traitement. Ce succès fut à l'origine de travaux fondamentaux et d'espérances commerciales importantes.(5)

Malheureusement, les résultats ne furent pas à la hauteur des espérances et de nombreux anticorps réputés « anticancéreux » ne donnèrent que des succès limités ou nuls, au prix d'une toxicité certaine (5). En effet, plusieurs obstacles à la pleine efficacité des anticorps monoclonaux ont été observés. Ceux-ci sont de larges protéines, et de ce fait, ont une cinétique de distribution plus lente que des petites molécules, ce qui limite les propriétés de

pénétration dans les tissus. La capacité des anticorps monoclonaux à pénétrer dans les tumeurs ou les sites d'inflammation est faible.

D'autre part, l'efficacité de l'anticorps monoclonal dépend de l'approvisionnement en sang de la tumeur dans le cas de tumeur homogène. Le centre de la tumeur est rarement vascularisé, donc suivant l'apport nutritionnel, la tumeur sera plus ou moins accessible à l'anticorps monoclonal. De plus, l'antigène cible peut être muté au cours de la croissance de la tumeur, rendant le traitement aux anticorps monoclonaux inefficace.(8)

I.2.3.2 Evolution: des anticorps monoclonaux murins aux anticorps monoclonaux chimériques ou humanisés

Les essais cliniques initiaux utilisaient des **anticorps monoclonaux de type murin**. Le premier anticorps monoclonal commercialisé fut l'anticorps anti-CD3 ou muromonab-CD3 (Orthoclone OKT3[®]), en 1985, aujourd'hui indiqué dans le traitement du rejet aigu d'alogreffes rénales, hépatiques et cardiaques.

L'efficacité de ces anticorps monoclonaux était entravée par deux problèmes :

- les capacités variables de la partie Fc de l'anticorps monoclonal murin à interagir avec le récepteur Fc de la cellule humaine, empêchant ainsi une efficacité optimale.
- le développement d'anticorps produits par le receveur et dirigés contre l'anticorps monoclonal (HAMA : anticorps humains antimurins).

Cette induction de HAMA est apparu comme étant un frein important à une thérapie aux anticorps monoclonaux. En effet, HAMA accélère l'élimination des anticorps d'origine murine, ce qui provoque une diminution de la concentration du médicament et de ce fait, altère l'efficacité du traitement. Etant donné qu'ils persistent dans le sang plusieurs mois après l'administration, cela a pour conséquence une survenue plus rapide d'effets indésirables, lors de la réintroduction de l'anticorps murin en thérapie. Les anticorps murins sont en effet avant tout adaptés aux systèmes immunitaires spécifiques de la souris ou du rat, ils ne sont donc pas totalement efficaces pour initier les fonctions effectrices immunitaires humaines et notamment vis-à-vis de la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante de la stimulation par les anticorps.

Le développement des techniques de génie génétique est à l'origine de l'expansion des thérapies par utilisation d'anticorps monoclonaux. Elles permettent de transformer un anticorps monoclonal murin en un **anticorps chimérique humain/ murin** ou de produire des **anticorps humanisés**. Il est ainsi possible d'en limiter l'immunogénicité et d'améliorer leur propriété cinétique.

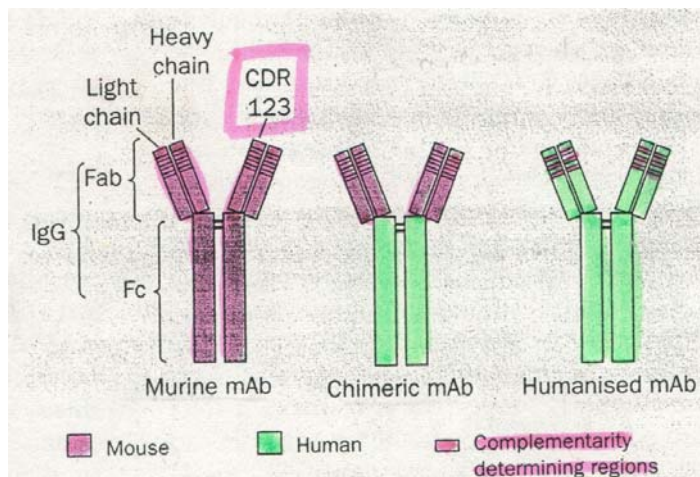


Figure 3 : Représentation des anticorps murins, chimériques et humanisés

1) Fabrication d'un anticorps chimérique

La figure 3 permet de visualiser la structure d'un anticorps chimérique, suite à une technique de recombinaison par génie génétique.

Les anticorps chimériques se caractérisent par le nom du principe actif qui se termine toujours par « -imab ».

Le génie génétique permet de combiner les motifs spécifiques de reconnaissance de l'antigène murin (région variable de l'anticorps murin), sur une charpente d'immunoglobuline humaine (région constante de l'anticorps humain). Comme il serait extrêmement difficile de réaliser cette greffe sur la molécule, on opère au niveau des gènes déterminant sa synthèse : les gènes d'un anticorps chimérique sont construits en liant les exons de la région variable de la souris aux exons de la région constante humaine. Ces exons, une fois clonés sont intégrés dans des vecteurs d'expression codant respectivement pour les chaînes légères (régions variables murines) et les chaînes lourdes (régions constantes humaines) de l'immunoglobuline. Les gènes pour la sélection et l'amplification sont également clonés dans des vecteurs. Ces vecteurs d'expression sont ensuite introduits dans une lignée cellulaire immortelle d'un myélome murin. Cette lignée, une fois clonée, permet de produire l'anticorps monoclonal, qui est isolé et purifié.

Il est obtenu au final un anticorps chimérique qui conserve toute la spécificité de liaison de l'anticorps murin d'origine, mais présente moins de zones qui seraient identifiées comme étrangères par l'organisme humain, puisque l'essentiel de sa structure est précisément celle d'un anticorps humain. Le pourcentage de structure humaine est de l'ordre de 60 à 65%.(4,5)

2) Fabrication d'un anticorps humanisé

La figure 3 permet de visualiser la structure d'un anticorps humanisé, suite à une technique de recombinaison par génie génétique.

Les anticorps humanisés se caractérisent par le nom du principe actif qui se termine toujours par « -umab ».

En raison de réactions allergiques dues aux anticorps monoclonaux murins, il a été développé des anticorps monoclonaux de plus en plus « humains ». Ils comportent en effet le minimum de séquences murines, à savoir seulement de petites zones dites CDR (complementary

determining region), accompagnées de quelques acides aminés voisins indispensables. Ces régions hypervariables définissent le site minimum de liaison à l'antigène et sont greffés sur un anticorps par ailleurs entièrement humain. Le pourcentage de structure humaine est de l'ordre de 90 à 95%.(4,5)

I.2.3.3 Les anticorps monoclonaux à l'heure actuelle

Après les problèmes rencontrés à la fin des années 80, en raison de leur coût trop onéreux et de leur importante toxicité, un regain d'intérêt pour les anticorps monoclonaux est apparu dans les années 1990, alors même que la Food and Drug Administration (FDA) américaine enregistrait huit molécules dans des indications variées.

De ce fait, plus de 70 anticorps monoclonaux sont aujourd'hui en développement, en phase I, II, ou III.(5) En annexe 1(8,9), sont représentés la liste exhaustive de tous les anticorps monoclonaux actuels, en essais cliniques ou commercialisés actuellement sur le marché mondial.

Le tableau 1 répertorie les 14 anticorps monoclonaux qui sont actuellement sur le marché en Suisse, ainsi que leurs utilisations respectives.

I.2.4 Utilisation thérapeutique

L'application thérapeutique potentielle des anticorps monoclonaux a créé un intérêt énorme pour la communauté médicale et pharmaceutique. Un examen récent a permis de constater que plus d'un quart des molécules biotechnologiques à l'étude étaient des anticorps monoclonaux. Ils sont utilisés dans des indications très diverses :

- en oncologie
- en pathologie inflammatoire : maladie de Crohn, polyarthrite rhumatoïde, asthme, psoriasis.
- en tant que anti-agrégant plaquettaire, contre la thrombose artérielle.
- en pathologie infectieuse, notamment contre le virus respiratoire syncytial (VRS).
- en transplantation, dans le cas de rejet de greffe rénale, hépatique ou cardiaque
- en immunoscintigraphie, dans le but de diagnostiquer un cancer colo-rectal.(4)

Tableau 1 : Liste des anticorps monoclonaux commercialisés en Suisse

DCI	Nom de marque	Utilisation thérapeutique	Firme pharmaceutique
abciximab	Reopro®	Intervention coronaire percutanée (10) Angor instable (10)	Lilly
adalimumab	Humira®	Polyarthrite rhumatoïde (10)	Abbott
alemtuzumab	MabCampath®	Leucémie lymphoïde chronique (10)	Schering
basiliximab	Simulect®	Prévention du rejet de greffe après transplantation rénale allogénique (10)	Novartis Pharma
bevacizumab	Avastin®	Cancer colorectal métastatique (10)	Roche Pharma
cetuximab	Erbix®	Cancer colorectal métastatique (10)	Merck

daclizumab	Zenapax [®]	Prévention du rejet de greffe après transplantation rénale allogénique (10)	Roche Pharma
efalizumab	Raptiva [®]	Psoriasis (10)	Serono Pharma
ibritumomab tiuxetan	Zevalin [®]	Lymphome non Hodgkinien(10)	Schering
infliximab	Remicade [®]	Polyarthrite rhumatoïde (10) Maladie de Crohn (10) Spondylarthrite ankylosante (10) Rhumatisme psoriasique (10)	Essex Chemie
muromomab CD3	Orthoclone OKT 3 [®]	Prévention du rejet aigu après transplantation rénale, cardiaque, hépatique(10)	Janssen-Cilag
palivizumab	Synagis [®]	Prévention des infections respiratoires basses dues au virus respiratoire syncytial (VRS) chez les enfants (10)	Abbott
rituximab	MabThéra [®]	Lymphome folliculaire (10)	Roche Pharma
trastuzumab	Herceptin [®]	Cancer du sein métastatique (10)	Roche Pharma

1.3 Manipulation des Anticorps monoclonaux

Aux HUG (hôpitaux universitaires de Genève), et depuis 2002, la manipulation des produits cytostatiques est centralisée à la Pharmacie. En revanche, d'autres produits potentiellement toxiques, comme les **anticorps monoclonaux** sont manipulés régulièrement dans les différentes unités de soins par le personnel soignant. Actuellement, seul le Mylotarg[®] est centralisé à la Pharmacie ; le MabCampath[®] étant lui aussi centralisé mais uniquement dans le but de préparer des faibles doses pour la pédiatrie tout en évitant le gaspillage de produits. L'unité d'Assistance Pharmaceutique de la Pharmacie des HUG reçoit régulièrement des questions concernant la manipulation de ces produits.

Dans la littérature, hormis une directive spécifique concernant la manipulation des anticorps monoclonaux et des produits de thérapie génique, qui est en cours d'élaboration en Grande Bretagne (qui préconise à cause de la présence de traces d'éléments protéiques non humain, donc murins, de manipuler les anticorps monoclonaux dans des locaux adaptés afin d'éviter le risque de sensibilisation), peu d'informations officielles existent à ce sujet.(11)

Or, le risque professionnel potentiel semble actuellement encore mal déterminé. L'information officielle fournie par le fabricant, par l'intermédiaire du Compendium Suisse des médicaments concernant la manipulation des produits manque souvent de clarté.

En effet, les fabricants établissent un protocole très précis en ce qui concerne les différentes étapes pour la reconstitution du produit, garantissant ainsi une sécurité optimale du patient lors de l'administration du médicament, mais les mesures de protections personnelles pour la manipulation restent très floues. Par exemple, en consultant le Compendium suisse des médicaments, l'emploi de gants et de lunettes n'est conseillé que pour le MabCampath[®].

Les fabricants doivent cependant fournir pour l'enregistrement de produits toxiques, des données sur les risques pour la santé du manipulateur. Ces informations sont contenues dans un document intitulé « Material Safety Data Sheet » (MSDS). Les risques de toxicité immédiate (eczéma, nécroses cutanées, troubles gastro-intestinaux) et de toxicité retardée (effets mutagènes, carcinogènes, et tératogènes) y sont décrits. Bien que cette source d'informations concerne les personnes manipulant ces produits directement dans les industries, elle peut être extrapolée et donner des consignes judicieuses aux personnes manipulant ces produits dans les différents services de soins.

I.4 Objectif du projet

Ce projet s'inscrit dans une vaste étude qui vise à évaluer les risques liés à la manipulation des médicaments potentiellement toxiques.

Le travail de diplôme cible spécifiquement les **anticorps monoclonaux**.

L'objectif du projet est d'améliorer la sécurité de la manipulation des anticorps monoclonaux pour le personnel des HUG. La réalisation de cet objectif se déroulera en trois étapes

- 1) Obtenir des renseignements auprès d'autres hôpitaux (Allemagne, Angleterre, France, Suisse), sur les pratiques concernant la manipulation de ces produits grâce à l'élaboration d'un questionnaire destiné aux Pharmaciens d'hôpitaux. Les questions seront surtout ciblées sur le transport, la préparation, l'administration et l'élimination de ces produits.
- 2) Réaliser une enquête dans différents services aux HUG, afin d'évaluer les connaissances du personnel soignant sur les précautions à prendre lors de la manipulation de certains produits à risque.
- 3) Evaluer de manière approfondie, par une recherche bibliographique, la toxicité des produits potentiellement toxiques, fréquemment utilisés aux HUG, pour définir des groupes de produits à risque. Cette analyse permettra ensuite de classer ces médicaments en trois classes de toxicité et de formuler pour chacune d'elle le type de protection à appliquer.

II Méthodes

II.1 Statistiques d'utilisation des anticorps monoclonaux aux HUG

La première étape de ce travail a consisté à déterminer au moyen de statistiques, la nature des anticorps monoclonaux, ainsi que la fréquence d'utilisation de ceux-ci durant l'année 2004 aux HUG.

Afin de bien se représenter le nombre exact de contact des infirmières avec chacun des produits, il n'a pas seulement été pris en compte le nombre d'emballages employés. Un calcul très simple a permis de connaître de manière précise le nombre de fois où le manipulateur a été en contact avec ce produit.

L'exemple du MabThéra[®], permet d'illustrer ce calcul.

Ampoule 10 ml 100 mg (2X1) : 416 emballages commandés en 2004 → total : $416 \times 2 = 832$ manipulations.

Ampoule 50 ml 500 mg (1X) : 350 emballages commandés en 2004 → total : 350

Total des manipulations : 1182.

Ce calcul a été effectué pour chaque produit.

II.2 Toxicologie des anticorps monoclonaux

II.2.1 Produits étudiés

Les médicaments étudiés sont ceux qui sont, comme il a été discuté auparavant, les plus fréquemment manipulés dans les différentes unités de soins.

Il est à noter que certains médicaments, non utilisés et non stockés à la Pharmacie, mais ayant fait l'objet de questions dans le secteur de l'Assistance Pharmaceutique ont été étudiés en raison d'une utilisation ultérieure possible.

La liste de ces médicaments est regroupée dans le tableau 2.

Tableau 2 : Liste des médicaments étudiés lors de l'analyse de toxicologie

DCI	Nom de marque	Utilisation thérapeutique	Classification selon le code ATC Classification selon le Compendium
abciximab	Reopro [®]	Intervention coronaire percutanée (10) Angor instable (10)	Agent immunosuppresseur sélectif Anticoagulant
adalimumab	Humira [®]	Polyarthrite rhumatoïde (10)	Agent immunosuppresseur sélectif Anti-inflammatoire/antirhumatismaux
alemtuzumab	MabCampath [®]	Leucémie lymphoïde chronique (10)	Anticorps monoclonal Cytostatique
basiliximab	Simulect [®]	Prévention du rejet de greffe après transplantation rénale allogénique (10)	Agent immunosuppresseur sélectif Immunologie
bevacizumab	Avastin [®]	Cancer colorectal métastatique (10)	Anticorps monoclonal Cytostatique

cetuximab	Erbitux®	Cancer colorectal métastatique (10)	Anticorps monoclonal Cytostatique
daclizumab	Zenapax®	Prévention du rejet de greffe après transplantation rénale allogénique (10)	Agent immunosuppresseur sélectif Immunologie
efalizumab	Raptiva®	Psoriasis (10)	Agent immunosuppresseur sélectif Dermatologie
gemtuzumab ozogamicin	Mylotarg®	Leucémie myéloïde aigüe réfractaire (12)	Anticorps monoclonal Cytostatique
infliximab	Remicade®	Polyarthrite rhumatoïde (10) Maladie de Crohn (10) Spondylarthrite ankylosante (10) Rhumatisme psoriasique (10)	Agent immunosuppresseur sélectif Anti-inflammatoire/ antirhumatismaux
muromomab CD3	Orthoclone OKT 3®	Prévention du rejet aigu après transplantation rénale, cardiaque, hépatique (10)	Agent immunosuppresseur sélectif Immunologie
natalizumab	Antegren® Tysabri®	Maladie de Crohn / sclérose en plaque (13)	Pas enregistré
palivizumab	Synagis®	Prévention des infections respiratoires basses dues au virus respiratoire syncytial (VRS) chez les enfants (10)	Immunoglobulines spécifiques Immunologie
rituximab	MabThéra®	Lymphome folliculaire (10)	Anticorps monoclonal Cytostatique
trastuzumab	Herceptin®	Cancer du sein métastatique (10)	Anticorps monoclonal Cytostatique

Les détails de cette classification suivant le Compendium et le code ATC se trouvent en annexe 2.

II.2.2 Protocole pour la détermination du niveau de toxicité des produits

Afin de définir le niveau de toxicité de chacun des anticorps monoclonaux, une recherche bibliographique sur ces produits a été effectuée. Par la suite, cette littérature a été analysée avec la collaboration d'un pharmacologue clinicien toxicologue. Il a été procédé à une analyse logique des données de la littérature afin de déterminer le niveau de toxicité de chacun de ces produits. Les différentes étapes de cette analyse sont décrites ci-dessous.

II.2.2.1 Forme galénique de l'anticorps monoclonal

Les documents ayant servi à déterminer les formes galéniques de ces produits sont les suivants :

- 1) Pour les Anticorps monoclonaux commercialisés en Suisse, le site internet du Compendium Suisse des médicaments a été consulté : www.documed.ch
- 2) Pour les médicaments commercialisés aux USA tels que le Tysabri® ou le Mylotarg®, le site de la FDA (Food and drug administration) (www.fda.gov) a été consulté, ou des renseignements sur internet à l'aide du moteur de recherche google.

Il a été conclu que le risque d'inhaler le produit pour le manipulateur dépend de la forme galénique du médicament. Les poudres ont été considérées plus à risque que les formes

liquides, l'inhalation étant facilitée. L'absorption d'un anticorps monoclonal par voie cutanée a été estimée négligeable.

II.2.2.2 Activité mutagénique et clastogénique

Les documents ayant servi à déterminer le potentiel mutagène et clastogène de certains anticorps monoclonaux sont les suivants :

- 1) L'AHFS: American Society of Health-System Pharmacists[®], AHFS DRUG information, 2003
- 2) Le site de L'EMA(European agency for the evaluation of medical products) qui s'occupe de l'enregistrement des médicaments au niveau européen
<http://www.emea.eu.int/hums/human/epar/a-zepar.htm>
- 3) Les questionnaires de la GSASA (Société Suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux)
- 4) Les documentations fournies par les laboratoires pharmaceutiques lors de visites des délégués médicaux

Dans le cas où des tests ont mis en évidence une activité clastogénique, le médicament a été considéré comme présentant un certain degré de toxicité, qui dans tous les cas nécessite l'utilisation de gants lors de la manipulation du produit, que celui-ci se présente sous forme liquide ou sous forme de poudre.

II.2.2.3 Activité carcinogénique

Les documents ayant servi à déterminer le potentiel carcinogène de certains anticorps monoclonaux sont les mêmes que ceux ayant permis de déterminer le potentiel clastogène et mutagène.

Dans le cas où des tests ont mis en évidence une activité carcinogénique, le médicament a été considéré comme présentant un certain degré de toxicité, qui nécessite la protection de gants lors de la manipulation du produit, que celui-ci se présente sous forme liquide ou sous forme de poudre.

II.2.2.4 Etudes précliniques ou cliniques ayant révélé une irritation de la peau

Les documents utilisés pour se renseigner sur les études précliniques et cliniques sont les mêmes que dans les paragraphes précédents. Ces informations sont utiles dans la mesure où elles permettent d'avoir une idée sur la toxicologie du produit.

Il a été notamment recherché les effets secondaires qui pouvaient toucher le manipulateur, à savoir essentiellement la toxicité du produit en cas de contact cutané.

Si des études ont révélé que le produit pouvait être irritant pour la peau, il a été jugé prudent de mettre des gants, que le produit soit sous forme liquide ou de poudre lyophilisée.

II.2.2.5 Etudes précliniques ou cliniques ayant révélé une toxicité au niveau pulmonaire

Les documents utilisés pour se renseigner sur les études précliniques et cliniques sont les mêmes que dans les paragraphes précédents. Ces informations sont utiles dans la mesure où elles permettent d'avoir une idée sur la toxicologie du produit.

Il a été notamment recherché les effets secondaires qui pouvaient toucher le manipulateur, à savoir essentiellement la toxicité du produit en cas d'inhalation.

S'il s'agit d'une poudre et que les études ont démontré une toxicité pulmonaire, il a été conseillé de porter un masque.

→ Dans la mesure où les études de toxicité précliniques sur les animaux à doses uniques ou répétées, et l'utilisation clinique normale chez l'homme n'ont montré aucune réaction de toxicité relatives à la peau, à l'inhalation, une protection n'a pas été jugée nécessaire, que le médicament se présente sous forme de poudre ou de liquide.

II.2.2.6 Material Safety Data Sheet (MSDS)

La dernière étape de l'analyse de littérature consistait à consulter les mesures préconisées par les MSDS.

Ce document a été consulté sur le site internet suivant : www.msds.com

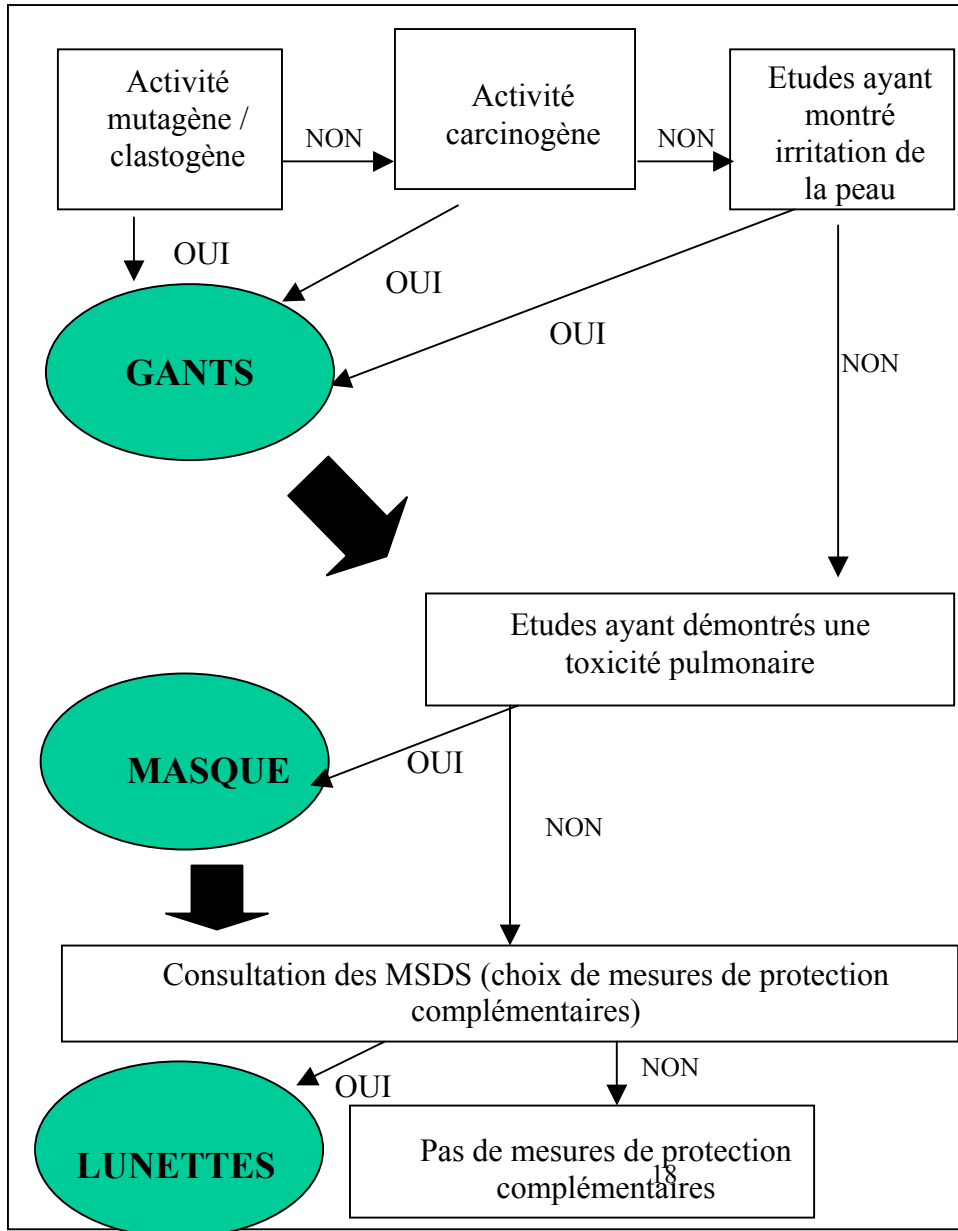
Les données extrapolables du milieu industriel quand à la manipulation des anticorps monoclonaux ont été utilisés pour l'évaluation de certains produits.

Ce document indique les mesures de protection à prendre, à savoir des gants, lunettes ou masque lors de la manipulation de produits toxiques.

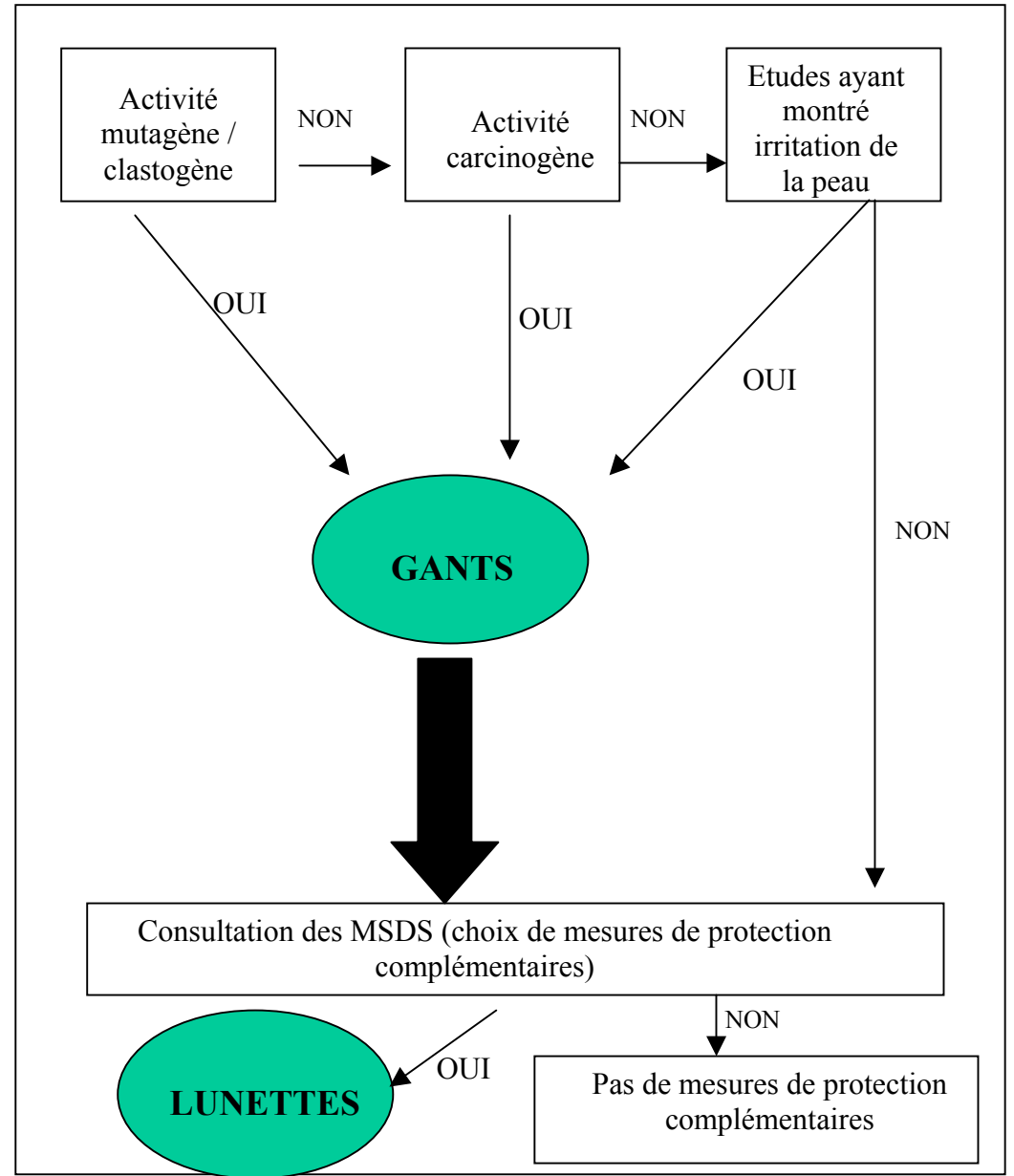
La figure 4 permet de visualiser les différentes étapes qui ont permis d'analyser la toxicité des différents produits.

Figure 4 : Algorithme de l'analyse de toxicité des anticorps monoclonaux

Forme galénique: **POUDRE**



Forme galénique: **LIQUIDE**



II.2.2.7 Remarques sur les données de tératogénicité et certains produits

La notion de tératogénicité n'a pas été prise en compte dans les différents points de l'analyse, comme il le sera expliqué dans la discussion des résultats.

Pour certains produits, les documentations de la littérature n'étaient pas suffisantes (aucune données sur les critères de mutagénicité, de carcinogénicité, document MSDS inexistant) et n'ont pas permis de s'interroger sur les différents points de l'analyse. Il a donc été décidé de contacter directement les fabricants et de les interroger sur les mesures de protections qu'ils préconisaient pour le manipulateur. Il a été décidé de suivre les recommandations des personnes contactées et de les intégrer dans la détermination de la toxicité des produits.

II.2.2.8 Elaboration d'une classification finale de toxicité

Suite à l'analyse, 4 classes de toxicité ont été déterminées en fonction des mesures de protection à prendre pour la manipulation (préparation et administration).

Le choix de la classe s'est fait de la manière suivante :

- Mesure de protection gants+ lunettes+ masque→ Classe 1
- Mesure de protection gants+ lunettes→ Classe 2
- Mesure de protection gants→ Classe 3
- Aucune mesure de protection→ Classe 4

L'exposition pouvant être importante lors d'accidents, les mêmes mesures de protection ont été proposées pour les produits de classe 1, 2 et 3, c'est à dire des gants, des lunettes et un masque.

II.3 *Elaboration d'un questionnaire destiné aux Pharmaciens d'hôpitaux dans les différents pays*

II.3.1 Critères de sélection des hôpitaux et méthodes d'envois

Un questionnaire standardisé en version anglaise et française suivant le pays de destination a été envoyé aux Pharmaciens d'hôpitaux en Suisse, en Allemagne, en Angleterre et en France. L'ensemble des questionnaires figurent en annexe 3.

Pour la Suisse, il a été choisi de diffuser par mail le questionnaire sur le site internet de la GSASA (Société suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux). Ce questionnaire a été adressé à 43 Pharmaciens chefs hospitaliers.

Pour l'Allemagne, un pharmacien hospitalier allemand a été contacté, et celui-ci s'est occupé de diffuser l'information par e-mail en Allemagne. Cela a permis d'envoyer le questionnaire à 35 Pharmaciens hospitaliers allemands.

Pour l'Angleterre, certains contacts personnels ont été sollicités, afin de diffuser le questionnaire à leurs collègues pharmaciens. Il en a été de même pour la France.

Les résultats des questionnaires ont été retournés par courrier ou directement par mail.

II.3.2 Analyse des questionnaire

Les informations récoltées ont été analysées séparément pour la Suisse et les autres pays européens.

Les critères suivants ont été analysés :

- Directives nationales mises en place
- Transport
- Centralisation des anticorps monoclonaux à la Pharmacie ou en Oncologie
- Protections individuelles dans les unités de soins
- Elimination des anticorps monoclonaux
- Autorisation ou exclusion des femmes enceintes à manipuler les anticorps monoclonaux
- Contrôle médical des infirmières par le médecin du travail dans les services (Pharmacie et service d'oncologie exclus)
- Formation sur les risques liés à la manipulation des anticorps monoclonaux dans les services
- Recommandations écrites en cas d'accident dans les services.

II.4 Elaboration d'un questionnaire destiné aux infirmières dans les différents services des HUG

II.4.1 But et services choisis

Afin de connaître la perception des infirmières vis à vis des mesures de protections prises pour la manipulation des anticorps monoclonaux et d'évaluer leurs connaissances à ce sujet, un questionnaire a été établi.

Il n'a pas été distribué, l'infirmière responsable des différentes unités a été à chaque fois interrogée individuellement ou a rassemblé d'autres infirmières pour les faire participer à la discussion, mais le questionnaire a été rempli par l'enquêteur au cours des entretiens.

Par ailleurs, un entretien avec une infirmière particulièrement impliquée dans la manipulation des produits toxiques a permis de souligner les efforts apportés notamment dans certains services. Le contenu du questionnaire est répertorié en annexe 4.

Les services choisis étaient ceux où le taux de consommation des anticorps monoclonaux était important. Les statistiques de consommation des anticorps monoclonaux aux HUG sont dans l'annexe 5.

Les services suivants ont été sélectionnés :

- Soins intensifs d'oncologie
- Service de chirurgie unité de transplantation OAL/ GREF
- Service de médecine interne de réhabilitation 2CK
- Service de médecine interne 6DL-6EL (oncologie)
- Service d'oncologie ambulatoire
- Service d'oncogynécologie
- Service de médecine interne 8BL-8CL

- Service des soins intensifs de médecine
- Service de chirurgie cardio vasculaire thoracique

II.4.2 Sujets évalués

II.4.2.1 Toxicité des produits

Les questions sur la connaissance de la toxicité des produits manipulés, des directives délivrées aux infirmières par le médecin, et des inquiétudes face à la manipulation de ces produits ont été posées.

II.4.2.2 Manipulation des produits

Les questions sur les mesures de protections individuelles prises par le personnel soignant, un éventuel lieu de préparation , l'attitude face aux déchets et aux excréta des patients ont été posées.

II.4.2.3 Consignes de sécurité en cas d'accident

Les questions sur la présence de consignes en cas d'accident ont été posées afin de connaître les dispositions actuelles en place.

II.4.2.4 Santé du manipulateur

Il a été évidemment important de se questionner sur l'autorisation des femmes enceintes à manipuler les anticorps monoclonaux. De plus, nous nous sommes interrogés sur l'éventuelle visite médicale qui pouvait avoir lieu pour le personnel soignant manipulant ces produits.

III Résultats

III.1 Statistiques d'utilisation des anticorps monoclonaux aux HUG

Les anticorps monoclonaux les plus utilisés durant l'année 2004 aux HUG sont :

- Mabthéra[®]
- Reopro[®]
- Erbitux[®]
- Remicade[®]

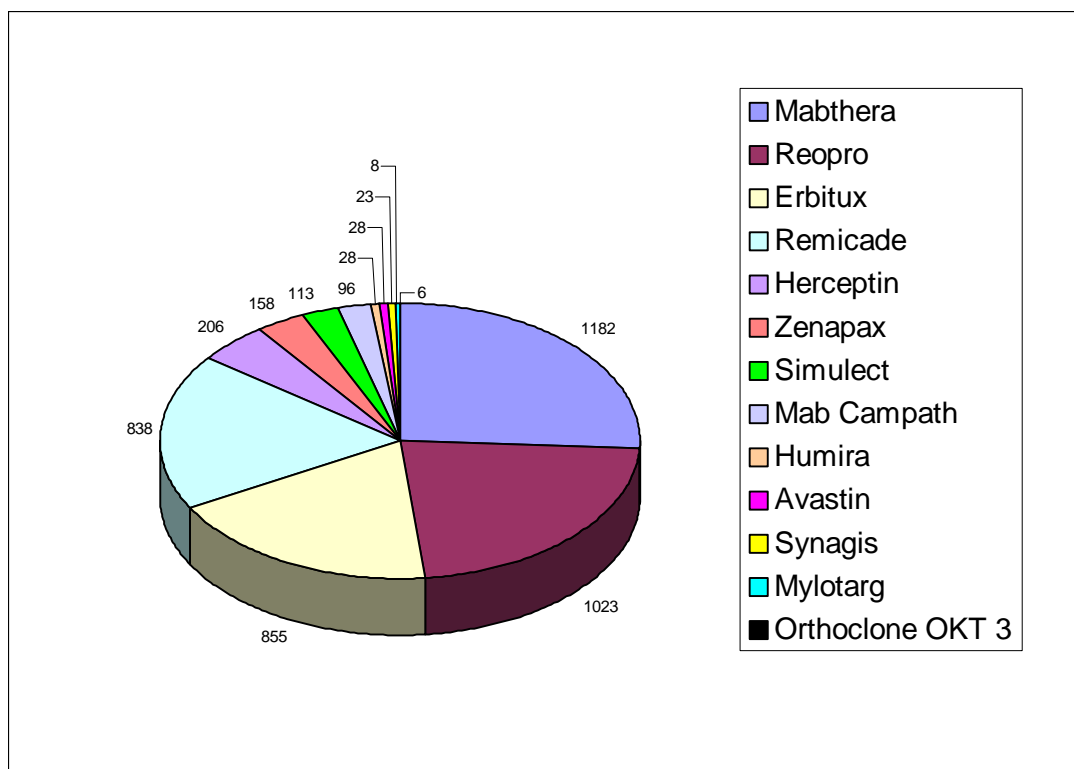


Figure 5 : Répartition de la fréquence d'utilisation (nombre de flacons) des anticorps monoclonaux aux HUG durant l'année 2004.

III.2 Détermination des classes de toxicité

Seul un anticorps monoclonal a été répertorié en classe 1

- Mylotarg® (gemtuzumab)

Quatre autres ont une classe de toxicité 2

- Erbitux® (cetuximab)
- Avastin® (bevacizumab)
- MabCampath® (alemtuzumab)
- MabThéra® (rituximab)

Seul un anticorps monoclonal a été répertorié en classe 3, à savoir

- Remicade® (infliximab)

Les autres anticorps monoclonaux évalués ne nécessitent pas de mesure de protection particulière.

Les différentes informations qui ont servi à déterminer les classes de toxicité sont fournies de l'annexe 6 à l'annexe 20.

Le tableau 3 attribue les classes de toxicité pour chaque produit.

Tableau 3: Attribution des classes de toxicité des anticorps monoclonaux et mesures de protection à prendre lors de la préparation et l'administration des anticorps monoclonaux

Produit et principe actif	Fréquence d'utilisation au HUG en 2004	Forme galénique ♦	Mutagenicité	Carcinogénicité	Etudes précliniques ou cliniques ayant révélé une irritation de la peau	Etudes précliniques ou cliniques ayant révélé une toxicité au niveau pulmonaire	Mesures de précautions recommandées pour la manipulation aux HUG			Classe de toxicité
							Gants	Lunette	Masque	
Mylotarg® Gemtuzumab et Ozogamicin	8	Poudre	Oui	Non évalué	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	1
Erbitux® Cetuximab	855	Liquide	Non	Non évalué	Oui	Non	Oui	Oui	Non	2
Avastin® Bevacizumab	28	Liquide	Non évalué	Non évalué	Non	Non	Oui	Oui	Non	2
MabCampath® Alemtuzumab	96	Liquide	Non évalué	Non évalué	Non	Non	Oui	Oui	Non	2
MabThéra® Rituximab	1182	Liquide	Non évalué	Non évalué	Oui	Non	Oui	Oui	Non	2
Remicade® Infliximab	838	Poudre	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	3
Simulect® Basiliximab	113	Poudre	Non	Non évalué	Non	Non	Non	Non	Non	4
Zenapax® Daclizumab	158	Liquide	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	4
Humira® Adalimumab	28	Liquide	Non	Non évalué	Non	Non	Non	Non	Non	4
Raptiva® Efalizumab	0	Poudre	Non évalué	Non évalué	Non	Non	Non	Non	Non	4

Reopro® Abciximab	1023	Liquide	Non	Non évalué	Non	Non	Non	Non	Non	4
Synagis® Palivizumab	23	Poudre	Non évalué	Non évalué	Non	Non	Non	Non	Non	4
Herceptin® Trastuzumab	206	Poudre	Non	Non évalué	Non	Non	Non	Non	Non	4
Orthoclone OKT3® Muromonab CD3	3	Liquide	Non évalué	Non évalué	Non	Non	Non	Non	Non	4
Tysabri® Natalizumab	0	Liquide	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	4

Mesure de protection gants+ lunettes+ masque → Classe 1

Mesure de protection gants+ lunettes → Classe 2

Mesure de protection gants → Classe 3

Aucune mesure de protection → Classe 4

◆ Nombre de flacons manipulés durant l'année 2004

III.3 Questionnaire destiné aux Pharmaciens d'hôpitaux dans les différents pays

III.3.1 Statistiques de réponses au questionnaire

Tableau 4 : Statistiques de réponses au questionnaire

Pays	Nombre de questionnaires envoyés	Nombre de questionnaires reçus	Taux de réponse en pourcentage
Suisse	43	12	26%
Allemagne	35	5	14%
Angleterre	Impossible à évaluer	4	Impossible à évaluer
France	Impossible à évaluer	1	Impossible à évaluer

26% des suisses ont donné suite à notre questionnaire.

III.3.2 Directives nationales concernant la manipulation et le transport des anticorps monoclonaux

Tableau 5 : Réponses des directives nationales concernant la manipulation et le transport

Questionnaires	Connaissances des directives nationales concernant la manipulation	Présence de consignes particulières pour le transport des anticorps monoclonaux
Hôpitaux Suisses (n=12)	7	4
Hôpitaux Européens (n=10)	3	6
Total (n=22) (%)	10 (45%)	10 (45%)

45% des hôpitaux interrogés connaissent des directives par rapport à la manipulation des anticorps monoclonaux et ont des consignes pour le transport de ceux-ci.

III.3.3 Centralisation de la reconstitution des anticorps monoclonaux à la Pharmacie ou dans les services d'oncologie

Tableau 6 : Résultats de la centralisation ou reconstitution des anticorps monoclonaux à la pharmacie ou dans les services d'oncologie

Questionnaires	Centralisation de la reconstitution des anticorps monoclonaux		
	Toujours centralisé (pour la majorité des anticorps monoclonaux)	Parfois (pour certains anticorps monoclonaux)	Jamais centralisé
Hôpitaux Suisses (n=12)	0	11	1
Hôpitaux européens (n=10)	2	7	1
Total (n=22)	2 (9%)	18 (82%)	2 (9%)

III.3.4 Protections individuelles dans les unités de soins

Tableau 7 : Résultats des protections individuelles dans les unités de soins

Questionnaires	Protections individuelles dans les services (en dehors de l'oncologie)					
	<u>Forte</u> (blouse+gants et lunettes ou masque)	<u>Moyenne</u> (blouse+gants ou gants doubles)	<u>Légère</u> (blouse ou gants)	<u>Aucune</u>	Réponses inexploitable	Total
Hôpitaux Suisse	2 (17% par rapport à la Suisse)	2 (17% par rapport à la Suisse)	3 (25% par rapport à la Suisse)	3 (25%)	2	12
Hôpitaux Européens	1	2	3	4	0	10
Total	3	4	6	7	2	22
Pourcentage	14%	18%	27%	31%	9%	100%

III.3.5 Elimination des anticorps monoclonaux

Tableau 8 : Résultats de l'élimination des déchets dans les unités de soins

Questionnaires	Elimination des déchets dans les unités de soins			
	A	B	C	Formule mixte
Hôpitaux Suisses (n=12)	3	2	2	5
Hôpitaux Européens (n=9)	2	3	1	3
Total (n=21)	5 (24%)	5 (24%)	3 (14%)	8 (38%)

Remarque : Dans le cas des hôpitaux européens, le total des questionnaires est de 9, car un hôpital n'a pas indiqué de réponse à cette question.

A : Conteneurs rigides destinés à la destruction des produits dangereux (cytostatiques ou autres)

B : Conteneurs destinés aux déchets biologiques (seringues, aiguilles)

C : Conteneurs destinés aux déchets normaux

Formule mixte : les anticorps monoclonaux sont mis dans plusieurs poubelles différentes, à savoir des combinaisons différentes des conteneurs cités ci-dessus.

III.3.6 Recommandations écrites dans les services

Pour les résultats détaillés, consulter l'annexe 21.

III.3.7 Autorisation ou exclusion des femmes enceintes à manipuler les anticorps monoclonaux

Tableau 9 : Résultats de l'autorisation ou l'exclusion des femmes enceintes à manipuler les anticorps monoclonaux

Pays	Nombre d'hôpitaux et pourcentage où les femmes enceintes sont autorisées à manipuler
Suisse (n=12)	8 (67%)
Europe (n=10)	3 (30%)

Les femmes enceintes en Suisse sont davantage autorisées à manipuler les anticorps monoclonaux (67%), à l'inverse des femmes enceintes en Europe, qui ne sont que 30 % à être autorisées.

III.3.8 Contrôle médical des infirmières par le médecin du travail dans les services (Pharmacie et service d'oncologie exclus)

Tableau 10 : Résultats du contrôle médical des infirmières par le médecin du travail dans les services

Pays	Visite médicale	Formation sur les risques	Consignes en cas d'accident
Hôpitaux Suisse (n=12)	2 (17 %)	2 (17%)	3 (25 %)
Hôpitaux européens (n=10)	5 (50%)	3 (30%)	4 (40%)

III.4 Elaboration d'un questionnaire destiné aux infirmières dans les différents services des HUG

Taux de réponse : 9 entretiens ont été réalisés avec les IRUS (infirmière responsable des unités de soins) des 9 unités sélectionnées.

III.4.1 Toxicité des produits

Tableau 11: Résultats des questions relatives à la toxicité des produits au sein des services des HUG

Questions	Oui
Produits considérés comme potentiellement dangereux par le personnel infirmier	2 (22%)
Directives de protections de la part des médecins aux infirmières	1 (11%)
Inquiétudes de la part des infirmières sur ces produits	3 (33%)
Informations sur les risques éventuels liés à la manipulation et sur la toxicité du produit	2 (22%)

III.4.2 Manipulation des produits

Tableau 12: Résultats des questions concernant le lieu de préparation des anticorps monoclonaux, ainsi que le nettoyage des mains et des surfaces de travail

Questions	Oui
Lieu de préparation dans un local spécialement aménagé (différent de la préparation des autres médicaments)	3 (33%)
Nettoyages des surfaces de travail après manipulation des anticorps monoclonaux	4 (45%)
Nettoyage des mains après manipulation des anticorps monoclonaux	7 (78%)

Tableau 13 : Mesures de protections prises lors de la manipulation de certains anticorps monoclonaux considérés comme étant toxiques

Services manipulant peu fréquemment des cytostatiques	Médicaments considérés comme étant dangereux	Mesures de protection		
		Gants	Lunettes	Masque
	MabThéra/ Remicade	Oui	Non	Non
	MabThéra	Oui	Non	Non
	MabThéra / Erbitux / Mylotarg /Herceptin	Oui	Non	Non
	Simulect	Oui	Oui	Oui
	MabCampath	Non	Non	Non
Services manipulant fréquemment des cytostatiques	MabThéra/Herceptin	Oui	Oui	Oui
	MabThéra/ Herceptin ♦	Oui	Oui	Non
	MabThéra/ Erbitux / Remicade /MabCampath	Non	Non	Non
	MabCampath♣	Oui	Non	Non

♦ : Service 6-DL-6EL où il y a un local spécial pour la manipulation des cytostatiques et de ces deux produits

♣ : Service des isolettes où elles travaillent sous une hotte à flux laminaire vertical.

Tableau 14 : Elimination des déchets des anticorps monoclonaux

Services	Poubelles normales	Poubelles cytostatiques
	7 (78%)	2 (22%)

III.4.3 Consignes de sécurité en cas d'accident

Tableau 15 : Résultats des consignes en cas d'accident

Questions	Oui
Connaissance des consignes en cas d'accident	3 (34%)
Présence d'une trousse d'urgence	2 (22%)

III.4.4 Santé du manipulateur

III.4.4.1 Femmes enceintes

Tableau 16 : Résultats du questionnaire sur l'autorisation des femmes enceintes à manipuler ces produits

Question	Oui
Femmes enceintes autorisées à manipuler ces produits	9 (100%)

III.4.4.2 Visite annuelle

Tableau 17 : Résultats du questionnaire sur la visite annuelle obligatoire chez le médecin

Question	Oui
Visite annuelle obligatoire chez le médecin	0 (0%)

IV Discussion

IV.1 Toxicologie des anticorps monoclonaux

IV.1.1 Forme galénique de l'anticorps monoclonal

Une poudre lyophilisée a logiquement beaucoup plus de risques d'être inhalée qu'une forme liquide. Il y a un risque que les petites particules solides puissent se disperser facilement dans l'air. La volatilité d'un anticorps monoclonal n'est pas connue, mais si le liquide ne présente pas de point d'évaporation trop bas, c'est à dire inférieur à la température ambiante à laquelle on travaille, le risque que le produit s'évapore et soit inhalé par le manipulateur est quasiment nul. Les protéines ne sont pas considérées comme étant volatiles.

Etant donné l'important poids moléculaire des anticorps monoclonaux, par exemple l'Humira® possède un poids moléculaire de 598 kDa (14), et le fait qu'il s'agisse de protéines (donc constituées d'acides aminés hydrophiles et hydrophobes) sans caractère lipophile ni coefficient de partage spécifique, il en est déduit que suite à un contact cutané, le risque d'absorption d'un anticorps monoclonal par voie systémique est quasiment nul. En effet, le passage de principes actifs à travers la barrière cutanée dépend de nombreux facteurs tels que la constante de diffusion par exemple, qui dépend à la fois de la substance (poids moléculaire, coefficient de partage avec les lipides) et des constituants de la membrane. (15)

De plus, en contraste avec les petites molécules, la taille, la polarité et la charge posent un problème particulier pour l'administration de protéines. Le transport à travers de nombreuses membranes est limité. Il peut même être suggéré que des protéases seraient présentes à la surface de la peau et des muqueuses, empêchant alors le médicament de pénétrer. (16)

IV.1.2 Etudes précliniques et cliniques

Il a été difficile de trouver des données spécialement destinées au manipulateur dans ces différents documents. En effet, la littérature décrit essentiellement les effets secondaires du médicament sur le patient. On ne peut donc pas extrapoler directement au manipulateur les réactions par exemple d'hypersensibilité, les troubles cardiaques ou pulmonaires ou les anomalies de formules sanguines suite à la perfusion chez le patient.

IV.1.2.1 Pouvoir irritant cutané

Une recherche a été effectuée dans la base de données de l'OMS pour approfondir notre analyse de toxicité (16). Cette base de donnée répertorie les différents effets secondaires de tous les médicaments et mentionne les différents cas rapportés depuis l'année 2000 jusqu'à aujourd'hui.

Il a été cherché notamment des cas de dermatites de contact.

En consultant les rapports des différents cas mentionnés, il est difficile de déterminer s'il s'agit d'une dermatite de contact chez un patient ou chez un manipulateur. Mais souvent, les cas mentionnés sont des personnes âgées ou au contraire des personnes jeunes, indiquant plutôt qu'il ne s'agit pas de manipulateurs.

Normalement, la définition de dermatite de contact n'est pas liée à une réaction à l'injection du médicament, mais juste suite à un contact à la surface de la peau, sans pénétration. Il a donc été difficile de comprendre le sens de ce terme par rapport à la forme galénique des produits étudiés. De plus, le patient en général reçoit plusieurs médications en parallèle, certaines données sont absentes, donc il est difficile d'en conclure que la dermatite de contact est due spécifiquement à l'anticorps monoclonal en question.

Il a été répertorié des cas de dermatites de contact pour les molécules suivantes :

- abciximab
- adalimumab
- alemtuzumab
- daclizumab
- infliximab
- palivizumab
- rituximab

Dans la mesure où au maximum 4 cas ont été relevés pour un produit sur une durée de 5 ans (de 2000 à 2005), et étant donné le manque de données concernant la nature des cas, ces données ne sont absolument pas exploitables.

Cette recherche ne s'est pas révélée d'une grande utilité à cause des différents problèmes mentionnés ci-dessus.

IV.1.3 MSDS

Ces documents ont été très intéressants, car ils décrivent les problèmes de santé que peuvent rencontrer les manipulateurs et conseillent sur les mesures de protections les plus adaptées pour ceux-ci. Ces documents présentent cependant l'inconvénient de s'intéresser essentiellement aux manipulateurs à l'échelon industriel, mais certaines de ces données peuvent malgré tout être exploitables, en fonction de la fréquence d'utilisation de ces produits aux HUG. Elles pourront ainsi être extrapolables au manipulateur qui utilise fréquemment certains types d'anticorps monoclonaux..

Il est à noter que pour la détermination des mesures de protection à prendre pour le manipulateur, aucune étape de notre analyse des produits n'a permis de conclure à une utilisation de lunettes de protection. Quand les lunettes de protections pour la manipulation étaient préconisées dans les MSDS, leur utilisation a été recommandée pour les HUG.

IV.1.4 Remarques sur les données de tératogénicité et certains produits

•Données de tératogénicité

Dans la littérature, comme discuté auparavant, il n'y a pas d'indications relatives à la manipulation de ces produits chez la femme enceinte. Même en ce qui concerne l'administration directement à une patiente, les effets sur le fœtus ou sur une altération de la fertilité ne sont pas connus. Pour se protéger, les firmes pharmaceutiques ont toutes le même discours par rapport à ce fait elles ne recommandent pas l'administration d'un anticorps monoclonal chez la femme enceinte et conseillent aux femmes souhaitant le devenir de prendre un moyen de contraception durant les six mois suivant le traitement.

On sait que des immunoglobulines passent au travers de la barrière placentaire, mais les risques provoqués suite à l'exposition du fœtus par le médicament ne sont pas connus. En revanche, des données disponibles dans la littérature sur l'Humira[®] ont montré que la concentration de médicament à laquelle était exposé le fœtus correspondait à 5-10 % du taux de médicament dans le sérum maternel. Si ce résultat est extrapolé au manipulateur, il peut en être déduit que l'exposition du fœtus d'une femme enceinte manipulant le produit est quasiment nul. Le risque est vraiment considéré comme minimal, dans la mesure où elles n'ingèrent pas le médicament ou ne le reçoivent pas par voie systémique.

Parmi les anticorps monoclonaux, seuls le Tysabri[®], le Mylotarg[®] et l'Avastin[®] ont montré une atteinte de la fertilité ou une toxicité pour le fœtus dans les études précliniques.

A l'issue de la classification des produits, le Mylotarg[®] et l'Avastin[®] ont été respectivement assimilés à des classes de toxicité 1 et 2, impliquant des mesures de protections particulières. Dans la mesure où les femmes en âge de procréer ou enceintes prennent les mesures de protection appropriées, nous en avons conclu qu'il n'y a pas de risque à manipuler ces produits. Quand au Tysabri[®], étant donné qu'il s'agit d'un liquide, il n'a pas été jugé nécessaire de prendre des protections supplémentaires pour les femmes enceintes.

• Produits particuliers

Au cours de la détermination de la toxicité, il y a 3 produits pour lesquels les informations obtenues dans la littérature n'ont pas été suffisantes. Il s'agit du Raptiva[®], Synagis[®], et Orthoclone OKT3[®]. Le Synagis[®] se fixe de manière spécifique sur le virus respiratoire syncytial, donc ne touche pas les cellules saines.

N'ayant pas réussi à trouver des données dans la littérature, le fabricant a directement été contacté. Pour ces trois produits, les fabricants nous ont informé qu'ils pouvaient être manipulés sans aucune mesure de protection particulière. Pour eux, ils sont manipulables comme n'importe quel autre médicament.

Concernant l'Avastin[®], il n'a pas été trouvé de données sur les études précliniques et cliniques, et la toxicité de ce produit, en particulier en ce qui concerne l'exposition professionnelle n'est pas connue. Etant donné que des informations détaillées ont été trouvées pour l'Erbix[®] qui a la même action pharmacologique que l'Avastin[®] et que ces deux produits se présentent sous la même forme galénique, il a été décidé de mettre les mêmes mesures de protection.

IV.1.5 Les anticorps monoclonaux et le problème de l'allergie

Pour que le produit ait une action au niveau de la santé du manipulateur, il faut qu'il y ait une exposition, donc soit qu'il soit ingéré directement, soit qu'il ait la capacité de passer la barrière cutanée pour atteindre la circulation systémique, soit encore que les particules circulant dans l'air soient inhalées. En cas d'exposition, une réaction allergique pourrait se produire. En revanche, il n'y a pas de raison de penser qu'il puisse y avoir formation d'anticorps dirigés contre ces médicaments sans avoir une exposition préalable.

IV.1.6 Problématique de la classification des cytostatiques

La classification ATC montre que tous les médicaments étudiés ne sont pas regroupés dans une catégorie « anticorps monoclonal ». En effet, seuls 6 médicaments sont incorporés dans la catégorie « anticorps monoclonal ». Cependant, ces 6 mêmes médicaments sont classés parmi les cytostatiques dans le Compendium suisse des médicaments.

Il est intéressant de citer deux cas ; le rituximab (Mabthéra[®]) et le trastuzumab (Herceptin[®]) sont des médicaments classés comme des cytostatiques, c'est-à-dire des médicaments qui inhibent la croissance cellulaire. En effet, leur point d'impact principal est dirigé contre toutes les structures qui participent à la division cellulaire. Pour ces deux médicaments, la SUVA envisage une mise en danger du personnel si les mesures de protection nécessaires lors de la préparation, l'administration et l'élimination ne sont pas prises (18). En effet, en vertu de l'ordonnance sur la prévention des accidents et des maladies professionnelles (OPA) du 19 Décembre 1983, la SUVA surveille depuis 1984 l'application des prescriptions sur la prévention des maladies professionnelles dans toutes les entreprises suisses. (19)

Après consultation de la Société suisse d'oncologie et du Groupe suisse de recherche clinique sur le cancer, la SUVA a publié en 1990 des recommandations sur la manipulation sans risque des cytostatiques. Depuis, de nouvelles dispositions légales sont entrées en vigueur, telles que la directive 6508 de la Commission fédérale de coordination pour la sécurité du travail. (20) D'autres ordonnances en rapport avec la protection spéciale des femmes ainsi qu'avec les activités dangereuses en cas de grossesse et de maternité ont été édictées. (21, 22).

A l'issu de notre classification, il ressort très clairement que parmi les anticorps monoclonaux considérés comme des cytostatiques, l'Herceptin[®] peut être manipulé sans aucune mesure de protection particulière, donc comme n'importe quel autre médicament. Cet exemple illustre le fait que malgré qu'il soit considéré comme un cytostatique, en raison de son mode d'action, les données de la littérature démontrent l'absence de toxicité.

Si cet anticorps monoclonal, n'est pas considéré comme étant dangereux à manipuler, en contradiction avec ce que la SUVA stipule, une évaluation médico-légale semble nécessaire afin d'établir les éventuelles responsabilités en cas de problèmes pour le manipulateur causée par ce médicament.

IV.2 Questionnaire destiné aux Pharmaciens d'hôpitaux dans les différents pays

IV.2.1 Méthode de diffusion et taux de réponse

Le pourcentage de réponses aux questionnaires pour la Suisse et l'Allemagne s'est avéré être relativement faible, malgré le fait qu'une lettre expliquant les buts de cette étude ait été jointe au questionnaire et que celui-ci ait été envoyé à de nombreux Pharmaciens d'hôpitaux.

Etant donné, le faible nombre de questionnaires reçus en retour d'Allemagne, d'Angleterre et de France, ces résultats ne sont pas représentatifs de la manipulation des anticorps monoclonaux dans ces pays. Ces résultats ne représentent que des échantillons de pratiques. Ils ne peuvent donc que donner des indications sur la manipulation mais ne sont pas généralisables au pays en question.

En effet, si l'on avait considéré la totalité des hôpitaux, respectivement allemands, anglais et français, des statistiques beaucoup plus précises auraient pu être faites et les résultats auraient été beaucoup plus significatifs, alors que dans le cas présent, il peut être envisagé, que les pharmaciens hospitaliers contactés n'aient pas du tout les mêmes pratiques que leurs collègues, ne permettant pas alors de généraliser au niveau national ces résultats.

IV.2.2 Directives nationales concernant la manipulation et le transport des anticorps monoclonaux

• Manipulation

Les directives ou les recommandations nationales ne sont pas connues pour 45% des hôpitaux suisses et européens interrogés. Ce résultat montre qu'actuellement il n'y a pas d'harmonisation au niveau de la manipulation des anticorps monoclonaux et qu'il n'existe aucun règlement ou référence quant à cette manipulation.

En Suisse, sur les 12 pharmaciens interrogés, seuls 7 ont connaissance des directives de la SUVA.

Contrairement à la Suisse, les hôpitaux allemands et l'hôpital de Strasbourg n'ont aucune consigne nationale relative à la manipulation de ces produits.

Concernant les Anglais, ils obtiennent des informations par l'intermédiaire de groupements professionnels, mais ils n'ont pas de règlement au niveau national.

• Transport

Un peu plus de la moitié des hôpitaux européens et suisses n'ont pas de consignes concernant le transport des anticorps monoclonaux.

En Suisse, seulement 1/3 des hôpitaux ont élaboré des consignes concernant le transport, avec pour la majorité le choix de caisses de transport identifiées comme contenant des produits à risque. En revanche, si l'on considère le pourcentage de caisses utilisées de cette nature, pays

européens et suisses confondus, celui-ci représente un pourcentage de 60%. Il est intéressant de noter la réponse particulière d'un hôpital qui n'a pas instauré de mesures de protections concernant le transport des médicaments de la pharmacie aux services, mais qui a adopté des caisses de transport identifiées comme contenant un produit à risque, ou des caisses scellées pour le transport des anticorps monoclonaux de l'unité d'oncologie aux services. Si le médicament transporté présente réellement un danger au niveau de la toxicité, il devrait y avoir une harmonisation du transport dans ce cas- là.

L'idéal serait non seulement d'avoir une harmonisation au sein d'un pays pour le type de caisse utilisé au niveau national, mais également d'imaginer des recommandations au niveau européen, même si en pratique, cela reste difficile à mettre en place.

IV.2.3 Centralisation des anticorps monoclonaux à la Pharmacie ou en Oncologie

Dans 82% des cas, les hôpitaux suisses et européens centralisent la reconstitution de certains anticorps monoclonaux. Les plus fréquemment cités sont les suivants :

- MabCampath[®]
- Mabthéra[®]
- Erbitux[®]
- Avastin[®]
- Herceptin[®]
- Mylotarg[®]

La répartition de cette centralisation se fait, Europe et Suisse confondues, dans environ 30% des cas à la Pharmacie.

En revanche, il est constaté une différence concernant la centralisation en Europe et Suisse mélangés dans les services d'oncologie. Elle représente 25% en Europe, alors que la Suisse centralise dans 46% des cas la manipulation des anticorps monoclonaux dans les services d'oncologie exclusivement.

Parmi les questionnaires étudiés, un hôpital suisse ne centralise jamais la manipulation des anticorps monoclonaux, de même que l'hôpital de Strasbourg. A l'opposé, deux hôpitaux anglais centralisent toujours la préparation des anticorps monoclonaux.

Les statistiques et les analyses individuelles de chaque hôpital démontrent une grande différence dans la décision de centraliser ou non certains de ces anticorps monoclonaux.

IV.2.4 Protections individuelles dans les unités de soins

Afin de se représenter réellement les mesures de protections qui sont fournies dans les services, il a été décidé d'exclure des statistiques les services d'oncologie. En effet, ces services ayant l'habitude de manipuler des cytostatiques, ils devraient avoir normalement des mesures de protections individuelles supérieures aux autres unités de soin. Et le but de cette enquête est d'observer réellement les mesures prises par le manipulateur dans n'importe quelle unité de soin, quand il se trouve confronté à un anticorps monoclonal.

Que cela soit au niveau européen ou au niveau suisse, les mesures de protection dans les unités de soin sont faibles. En effet, les résultats généraux montrent que 58 % des manipulateurs ont peu ou quasiment aucun moyen de protection.

Mais, il est important de souligner que ce résultat est à interpréter et à moduler en fonction de la centralisation des anticorps monoclonaux à la pharmacie ou en oncologie, où les mesures de protection sont plus adéquates.

IV.2.5 Elimination des anticorps monoclonaux

Les résultats obtenus sont très hétérogènes, que cela soit au niveau suisse ou européen. Les services, en dehors de l'oncologie, éliminent les anticorps monoclonaux dans les conteneurs destinés aux déchets biologiques et dans les conteneurs destinés aux déchets normaux. Par contre, les questionnaires ont révélé que dans les services manipulant des cytostatiques, les anticorps monoclonaux sont préférentiellement éliminés dans les conteneurs rigides destinés à la destruction des produits dangereux (cytostatiques ou autres).

Par ailleurs, il est à remarquer que globalement en Suisse et en Europe, il n'existe pas de recommandations concernant les excréta.

IV.2.6 Recommandations écrites en cas d'accident dans les services

Les hôpitaux allemands sont relativement préventifs, car il existe fréquemment des recommandations écrites en cas d'accident.

En revanche, dans les hôpitaux anglais, il n'y a pas de recommandations écrites en cas d'accident dans les services, la reconstitution de la majorité des anticorps monoclonaux étant centralisés à la pharmacie.

A l'hôpital de Strasbourg, il existe des recommandations écrites en cas d'accident dans les services, les anticorps monoclonaux n'étant pas centralisés à la Pharmacie.

En ce qui concerne l'attitude des Suisses face à ce problème, ils sont une minorité, seulement (1 hôpital sur 3) à établir des recommandations écrites en cas d'accident.

Pour les produits les plus toxiques, il serait quand même nécessaire d'avoir par exemple à disposition des posters affichés dans les unités de soin qui indiqueraient les éventuelles mesures de sécurité à prendre lors de projections du produit dans les yeux, ou lors de renversement accidentel de produit, et de déclarer l'accident au médecin d'entreprise.

IV.2.7 Autorisation ou exclusion des femmes enceintes à manipuler les anticorps monoclonaux

Une nuance est à apporter quant à l'interprétation de ces résultats. En effet il a été démontré dans les paragraphes précédents que la reconstitution de certains anticorps monoclonaux était centralisée et que, pour une grande majorité des hôpitaux questionnés, les femmes enceintes ne sont pas autorisées à manipuler les produits considérés comme des cytostatiques.

En revanche, en Suisse, 67 % des femmes sont susceptibles de manipuler des anticorps monoclonaux dans les services, avec toutefois une réserve pour l'hôpital Sud fribourgeois, l'hôpital des Cadolles à Neuchâtel, où les femmes enceintes ne sont pas autorisées à manipuler les anticorps monoclonaux considérés comme des cytostatiques.

En revanche, les Allemands et l'hôpital de Strasbourg sont beaucoup plus stricts et refusent en majorité que les femmes enceintes manipulent ces produits.

Donc, ces attitudes différentes face à l'autorisation de manipuler ces produits reflètent une fois de plus le manque de directives et peut être aussi de recul pour déterminer si ces produits peuvent être dangereux pour une femme enceinte.

Il semble que les Allemands par précaution interdisent aux femmes enceintes de manipuler ces produits.

IV.2.8 Contrôle médical des infirmières par le médecin du travail dans les services (Pharmacie et service d'oncologie exclus)

• Visite médicale

En Suisse, les visites médicales annuelles semblent peu courantes pour les manipulateurs. En effet, seulement 17% des hôpitaux suisses ont une visite obligatoire annuelle chez le médecin d'entreprise. A Genève par exemple, la visite médicale n'est pas obligatoire, mais une infirmière peut demander à consulter un médecin. En revanche, à Fribourg et à Chur, des visites annuelles sont prévues, complétées pour le second par un bilan sanguin.

Les allemands comme dit auparavant prennent beaucoup plus de mesures de protection vis-à-vis du manipulateur, et dans les 5 hôpitaux interrogés, 4 ont institué une visite annuelle, complétée par un examen sanguin et hépatique. L'un d'entre eux pratique même la détection des métabolites urinaires. Une visite annuelle est également mise en place à l'hôpital de Strasbourg.

En revanche, concernant les visites médicales, aucun hôpital anglais interrogé ne les pratiquent.

• Formation sur les risques

Que cela soit au niveau européen (30%) ou au niveau suisse (17%), les résultats de l'enquête montrent une faible formation des manipulateurs sur les risques. Ces résultats sont sûrement la conséquence du manque de données de la littérature ou de la part du fabricant concernant la manipulation de ces produits. Cependant, l'enquête a démontré que certains hôpitaux se souciaient sérieusement de la manipulation de ces produits ; c'est le cas par exemple en Allemagne, à Heidelberg, où une formation sur les risques est dispensée à la fois par les laboratoires, le médecin d'entreprise et le pharmacien.

Il pourrait être donc envisageable dans l'avenir, suite à notre travail de classification des anticorps monoclonaux, que les pharmaciens préparent des formations spécifiques sur la manipulation des anticorps monoclonaux nécessitant le plus de mesures de protections.

Une remarque supplémentaire peut être apportée concernant l'hôpital sud fribourgeois. En effet, une formation est dispensée en oncologie mais pas dans les autres services. Or, il se peut que certains anticorps monoclonaux soient employés dans d'autres services, et de ce fait que l'information n'y soit pas diffusée. Donc il ne faudrait pas faire de différence au niveau de la formation entre les services d'oncologie et les autres services, de manière à ce que les consignes soient étendues à l'ensemble du personnel médical.

• Consignes en cas d'accident

En Suisse, les consignes en cas d'accident sont peu fréquentes. En effet, seuls 25% des hôpitaux interrogés ont des consignes. Les réponses positives révélaient que les consignes étaient les mêmes que celles des cytostatiques pour les produits tels que le Mabthéra[®],

l'Erbitux[®], le MabCampath[®] et l'Herceptin[®]. En général, ces consignes se présentent sous la forme d'affiches ou de fiches techniques. Les Allemands eux aussi ont davantage de consignes en cas d'accident. Ils adoptent en général les mêmes consignes de sécurité que celles appliquées à la pharmacie pour la manipulation des cytostatiques. Il en est de même pour l'hôpital français. En revanche, en Angleterre, les consignes de sécurité sont inexistantes. En général, l'attitude prise par le manipulateur en cas d'accident dépend de la gravité de celui-ci.

IV.3 Elaboration d'un questionnaire destiné aux infirmières dans différents services des HUG

IV.3.1 Toxicité des produits

Les résultats de cette enquête montrent très clairement une lacune dans l'information sur la toxicité des anticorps monoclonaux manipulés. En effet, 22% seulement considèrent ces produits comme potentiellement dangereux à manipuler. En visitant les différents services, il a été constaté une différence entre les services qui manipulent aussi bien les anticorps monoclonaux que les cytostatiques d'une part, et les autres services qui manipulent beaucoup moins les cytostatiques. En effet, dans les services où des traitements de chimiothérapie sont dispensés au patient, tels que le service d'oncogynécologie ou d'oncologie, les infirmières ont beaucoup plus d'informations, notamment de la part d'une infirmière spécialiste en oncologie, qui est très soucieuse de la sécurité des manipulateurs et qui transmet le maximum d'informations. Ces infirmières considèrent d'ailleurs le Mabthéra[®] et l'Herceptin[®], comme étant dangereux à manipuler et elles prennent des mesures de protections pour ces produits. En revanche, dans les services de chirurgie cardio-vasculaire thoracique, les soins intensifs, et les services de médecine générale, les informations sont quasiment inexistantes, et les infirmières ne considèrent pas ces produits comme étant potentiellement dangereux à manipuler. Elles ne reçoivent pas du médecin des informations pas au sujet de la toxicité de la manipulation. De plus, elles consultent les documents qu'elles ont à disposition, à savoir le Compendium suisse des médicaments, or celui-ci ne mentionne que très peu de mesures de protections pour le manipulateur, elles ne sont donc pas informées des risques éventuels qu'elles encourent.

Le questionnaire a déclenché chez les infirmières interrogées des doutes et des interrogations quant à la toxicité des produits et montré que jusqu'à présent, elles ne se doutaient pas du tout du danger potentiel de certains produits.

Il serait donc recommandé d'étendre l'information sur la toxicité des produits non pas uniquement aux services qui sont spécialisés en oncologie, mais également aux autres services. Cette information pourrait prendre par exemple la forme d'une journée de formation sur les produits qui ont été considérés comme les plus dangereux suite à notre enquête ou la formation d'une infirmière spécialiste clinique.

IV.3.2 Manipulation des produits

IV.3.2.1 Lieu de préparation et nettoyage des mains et de la place de travail

Il a été constaté que pour la majorité des services, la préparation des anticorps monoclonaux ne se fait pas dans un local spécialement aménagé. Trois services ont néanmoins attiré notre attention.

- Tout d'abord, le service 6 DL-EL, de médecine interne d'oncologie, qui suite aux nombreuses inquiétudes des infirmières face à la manipulation de ces produits, (tels que le Mabthéra[®] et l'Herceptin[®] et qui ont un protocole de préparation similaire à un cytostatique), a aménagé un local spécial pour la préparation des cytostatiques et de ces deux produits. Les figures 6 et 7 illustrent l'organisation de ce local particulier avec les mesures de protections qui sont à disposition et les poubelles exclusivement destinées à collecter les déchets cytostatiques. De même, des affiches très claires concernant l'élimination des excréta indiquent les mesures de protection à employer (gants et lunettes).



Figure 6 et figure 7 : Organisation du service 6DL /6 EL

- Le service des « isolettes », est le seul qui a à disposition une hotte à flux laminaire. En effet les préparations doivent être stériles car les médicaments sont administrés à des patients immunodéprimés. Mais, le but visé dans ce cas est uniquement de protéger la stérilité du médicament et non la sécurité du manipulateur.
- Le service de rhumatologie, a aussi révélé un point intéressant. En effet, un local est spécialement aménagé pour la perfusion du Remicade[®] au patient, mais dans l'optique d'améliorer le confort et la tranquillité du patient.

Il est intéressant de souligner que depuis la centralisation des cytostatiques à la Pharmacie, les hottes à flux laminaire vertical ont été supprimées de tous les services à l'exception des « isolettes ».

Concernant le nettoyage des surfaces de travail, les infirmières interrogées le font, mais seulement lorsqu'elles ont par exemple renversé la préparation et que la surface est sale. Il pourrait être envisagé, suite à l'enquête, que pour les produits considérés comme étant toxiques, un tapis de protection puisse être employé lors de la manipulation de ces produits et éliminé via la poubelle de cytostatiques,.

IV.3.2.2 Mesures de protections individuelles

Il est constaté une certaine variabilité des mesures de protections appliquées dans les différents services. En effet, que cela soit au niveau des services manipulant fréquemment les cytostatiques ou dans les services manipulant peu les cytostatiques, il a été relevé deux services qui ne se protégeaient absolument pas, alors que d'autres services prennent davantage de précautions en utilisant des gants par exemple lors de la manipulation du Remicade® et du Mabthéra®. Une des hypothèses serait peut être que suite à la centralisation des cytostatiques à la Pharmacie, les infirmières se soucient moins de la toxicité de ces produits, et de ce fait relâcheraient leur vigilance pour la manipulation des autres produits pour lesquels l'innocuité n'a pas été démontrée. Les infirmières estiment peut-être qu'un produit non préparé à la pharmacie ne serait pas un produit dangereux à manipuler. Il a été constaté que les services où les mesures de précautions maximales étaient prises étaient ceux qui avaient reçu des informations de la part de l'infirmière spécialiste en oncologie.

Suite à l'analyse de toxicité des produits, il est constaté que certains services manipulent des produits avec des précautions fortes, alors qu'ils appartiennent à la classe 4 ; c'est le cas par exemple du Simulect®, pour la manipulation duquel les infirmières appliquent une protection optimale (gants+lunettes+masque), alors qu'à priori, il n'est même pas nécessaire d'utiliser des gants. A l'inverse, elles n'utilisent que des gants, voire même aucune protection pour la manipulation de certains produits classés aux niveaux de toxicité 1 et 2.

Une diffusion de cette classification de toxicité pourrait être envisagée avec les mesures de protections à prendre et ce sous forme de carte, qui pourraient être facilement mises dans la blouse des infirmières ou de poster à afficher dans la pharmacie d'unité.

IV.3.2.3 Elimination des déchets

La grande majorité des anticorps monoclonaux sont éliminés dans les poubelles normales. Il serait intéressant, suite à notre analyse de toxicité des anticorps monoclonaux d'inciter les infirmières à éliminer les produits de classe 1, 2 et 3 dans la même poubelle que les cytostatiques, afin que les mesures de précautions soient optimales jusqu'à la fin de la chaîne de manipulation des produits.

IV.3.3 Consignes de sécurité en cas d'accident

La majorité des infirmières ne semblent pas connaître les consignes de sécurité à prendre en cas d'accident. Dans certains services, en cas de projection oculaire, par exemple, elles se rincent les yeux avec un collyre à base de chlorhexidine ou de NaCl. Certaines se rendent aux urgences en cas de projections oculaires et peu sont celles qui déclarent l'accident au médecin d'entreprise. Chaque service n'a pas vraiment de consigne particulière, mais c'est l'attitude qu'elles adoptent face à la projection d'une substance médicamenteuse dans l'œil.

Cette initiative de diffusion d'informations devrait s'extrapoler à l'ensemble des services qui manipulent des produits de classe 1, 2 et 3. En effet, il existe des recommandations GRESI (groupe de référence en soins infirmiers) pour la manipulation des cytostatiques, il serait donc intéressant d'avoir à disposition un même document sur la manipulation des anticorps monoclonaux de classe 1, 2 et 3. Il serait envisageable d'organiser une séance d'information

entre les médecins, les infirmières et les pharmaciens, afin de les renseigner sur les résultats de notre enquête et d'évaluer sous quelle forme diffuser ces résultats à l'ensemble du personnel.

IV.3.4 Santé du manipulateur

IV.3.4.1 Femme enceinte

Dans les différents services interrogés, les femmes enceintes sont autorisées à manipuler les anticorps monoclonaux. En revanche, si une femme enceinte ne souhaite pas manipuler ces produits, le médecin du personnel ne peut pas contraindre celle-ci à les manipuler. Mais c'est vraiment à la demande de la femme enceinte et non pas une obligation de la part du médecin d'entreprise. Il est à noter aussi une organisation des infirmières entre elles ; en effet, elles s'arrangent pour que la femme enceinte ne soit pas en contact avec un produit potentiellement à risque.

Quelques infirmières responsables préconisent aux femmes enceintes l'emploi d'un équipement de protection maximal (masque+lunette+gants), leur assurant une protection optimale pour la manipulation.

L'infirmière spécialiste en oncologie préconise une protection maximale lors de l'utilisation de ces produits, à cause du manque de recul par rapport aux effets à long terme sur la santé du manipulateur, donc selon un « principe de précaution ».

IV.3.4.2 Santé du manipulateur

Actuellement, une visite médicale annuelle n'a lieu dans aucun des services interrogés.

De plus, il est difficile pour les manipulateurs d'évaluer si un problème cutané par exemple est lié à la manipulation d'un anticorps monoclonal, étant donné la diversité des produits qu'elles manipulent. Une relation de « cause à effets », n'est pas interprétable dans ces cas là.

V Conclusion

Il a été conclu grâce à l'analyse toxicologique des produits que le Mylotarg[®] était le produit le plus dangereux à manipuler. Il a en effet été jugé de l'incorporer dans la classe de toxicité 1. Pour ce produit, les mesures de protections doivent être optimales. L'Erbitux[®], l'Avastin[®], le Mabthéra[®] et le MabCampath[®], introduits dans la classe 2, ont aussi été considérés comme des produits nécessitant l'emploi de mesures de protections tels que des gants et des lunettes. Enfin, pour la manipulation du Remicade[®], il a été conclu qu'il était prudent de le manipuler avec des gants.

Parmi ces produits nécessitant des mesures de protections adaptées, l'Erbitux[®], le Mabthéra, et le Remicade[®] font partie des anticorps monoclonaux les plus fréquemment utilisés aux HUG. Cet état de fait souligne l'importance de cette étude sur les niveaux de toxicité des différents anticorps monoclonaux manipulés dans les unités de soins et de la prise de conscience des mesures de protections à adopter lors de la manipulation et de l'administration des médicaments. Une question peut aussi se poser à l'issue de cette étude.

L'enquête réalisée au niveau européen a permis d'observer globalement l'attitude de douze hôpitaux suisses et des 10 hôpitaux européens.

Au vu des résultats hétérogènes, on peut conclure que la même interrogation concernant les risques de toxicité des anticorps monoclonaux se pose dans les différents établissements hospitaliers suisses et européens. Les Allemands par exemple n'ont connaissance d'aucune directive au niveau national concernant la manipulation des anticorps monoclonaux. D'autre part, on remarque que des mesures strictes de protections existent dans les services très spécialisés, notamment ceux d'oncologie, qui considèrent le Mylotarg[®], l'Herceptin[®], le Mabthéra[®], le MabCampath[®] et l'Erbitux[®] comme des cytostatiques et les manipulent de la même façon que ceux-ci. A l'opposé, dans les autres services, il a été constaté une variabilité de connaissances, parfois même une insuffisance de consignes, un manque d'informations et de formation sur les risques pour le personnel soignant. Mais il est possible qu'une formation précise soit difficile à mettre en place, étant donné que l'appréciation du risque de toxicité de ces produits n'était pas connue jusqu'alors.

Il ressort clairement que l'Allemagne, par mesure de protection adopte des mesures concernant le transport des anticorps monoclonaux ; elle se soucie de la santé du manipulateur en leur faisant passer un examen médical, et en n'autorisant pas les femmes enceintes à manipuler les anticorps monoclonaux.

En Angleterre, au contraire, il n'existe que peu de mesures de protections personnelles dans les différentes unités de soins, et aucune mesure particulière concernant le transport, ni de recommandations écrites en cas d'accident. Ce résultat peut être cependant expliqué par le fait que deux hôpitaux interrogés centralisent la préparation de tous les anticorps monoclonaux à la pharmacie.

En Suisse, il est constaté une approche diverse dans les différents hôpitaux au niveau des différents critères étudiés. Cependant, ils bénéficient de directives grâce notamment à celles de la SUVA, même si certains d'entre eux n'ont pas connaissance de ce document.

L'enquête au niveau des HUG, a permis de mettre en évidence que même au sein d'un unique hôpital, la manipulation des anticorps monoclonaux est très variée. En effet, les infirmières travaillant dans les services manipulant fréquemment les cytostatiques semblent prendre plus de mesures de protection que dans les autres services et recevoir des informations de la part d'une infirmière spécialiste en oncologie, très soucieuse de la manipulation de tous ces produits qui sont jusqu'à aujourd'hui considérés comme potentiellement dangereux. De manière globale, elles ne reçoivent quasiment jamais de recommandations de la part des médecins et n'ont comme seul moyen d'information le Compendium Suisse des médicaments, qui est démuné d'explications au niveau de la manipulation de ces produits. En ce qui concerne la préparation de ces médicaments, ils sont manipulés pour la plupart des services au même endroit que les autres médicaments et les mesures de protections conseillées suivant les services ne sont pas les mêmes. A titre d'exemple, il a été constaté que le Mabthéra[®] pouvait suivant les services être manipulé avec des gants et des lunettes dans un service, et sans aucune autre mesure de protection dans un autre service.

Donc, au regard de l'enquête au sein des différents services et à l'analyse de toxicité des produits, le but à atteindre serait d'harmoniser dans l'ensemble des HUG, les mesures de protections personnelles à adopter.

VI Perspectives

Des propositions pourraient être discutées et envisagées, notamment entre pharmaciens, médecins, infirmières responsables des différentes unités et médecin du travail, concernant par exemple le transport des anticorps monoclonaux, en utilisant plus fréquemment des caisses de transport identifiées comme contenant des produits à risques et l'utilisation des poubelles à cytostatiques pour les anticorps monoclonaux de classe 1 et 2.

La préparation des anticorps monoclonaux de classe 1 et 2 devraient aussi être davantage centralisée à la pharmacie, surtout pour les services où ils sont fréquemment manipulés.

Des recommandations écrites devraient être rédigées pour les anticorps monoclonaux les plus toxiques, sous forme de poster par exemple. Des formations au personnel médical pourraient aussi être envisagées, en rappelant les règles essentielles de bonnes pratiques de préparation des médicaments, comme par exemple se nettoyer les mains après leur manipulation, afin d'éviter un éventuel risque allergène suite à une ingestion possible ou encore, de nettoyer correctement la place de travail suite à la manipulation d'un anticorps monoclonal.

En ce qui concerne le risque accidentel, il faudrait améliorer les recommandations existantes, et vérifier le contenu et la mise à jour régulière du kit d'urgence, et consulter un médecin dès qu'il y a une projection oculaire ou prévenir ce risque par le port systématique de lunettes, comme l'avait mentionné une infirmière par exemple.

Enfin, il pourrait être envisagé des concertations entre différents pharmaciens d'hôpitaux, afin de poursuivre, d'actualiser et d'harmoniser les mesures de protections déjà existantes, voire même d'étendre l'enquête avec d'autres hôpitaux américains par exemple.

Des études cliniques sur la santé du manipulateur semblent en effet impossibles, étant donnée le coût que cela impliquerait. De plus, une comparaison entre contact avec des anticorps monoclonaux ou avec des substances placebo semble en effet difficile à envisager.

VII Bibliographie

- (1) Garnier Delamare, Dictionnaire des termes de médecine, 26^e édition, Maloine, Paris (2000)
- (2) : <http://www.gazettelabo.fr/2002archives/pratic/1997/20mutatest.htm>
- (3) : <http://www.cfsan.fda.gov/~redbook/redivc9a.html>
- (4) : National health services (NHS). Guidance on handling of monoclonal antibody (MAB) and gen therapy products (Working draft). NHS Pharmaceutical Quality Assurance Committee 1st ed, 2003.
- (5): <http://www.healthvalue.net/anticorpsmonoclonaux.html>
- (6) : Richard D, Henri-Laborit, , Roustit M, les anticorps monoclonaux, une thérapeutique en essor constant, *le moniteur hospitalier*, n°131, (2000)
- (7) : Bilan des anticorps monoclonaux *La revue prescrire*, tome 10 n°101, (1990)
- (8) : <http://www.pharmavista.ch/indexf.htm>
- (9): [micromedex healthcare series, Vol 123, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH,2005](http://www.micromedex.com/healthcare_series/Vol_123/Scientific_Publications/Verlagsgesellschaft_mBH_2005)
- (10): <http://www.vidalpro.net/Accueil.asp?site=2>
- (11): Breedveld ,F C , New drug classes, Therapeutic monoclonal antibodies, *The Lancet* 355, (2000)
- (12): <http://www.pharmactuel.com/sommaires/200404pa.pdf>
- (13):http://www.decisionplus.com/en/fintools/stock_news.asp?Market=NYSE&Symbol=ELN&NewsID=20030102/020000
- (14): Abbott, Monographie d'Humira, ,(2003).
- (15) : Aiache J-M, Besner J-G, Buri P, LeBlanc P-P et al. Traité de Biopharmacie et pharmacocinétique, Editions Vigot, les presses de l'université de Montréal, (1985), 59-61.
- (16) : Rowland Malcom, Tozer TN, Clinical Pharmacokinetics Concepts and Application, third edition.(1995),119-136.
- (17): <http://vigisearch.who-umc.org>
- (18): Suva Pro, le travail en sécurité, Marcel Jost, Martin Rüeegg, Bernard Liechti, Alois Gutzwiller, Sécurité dans l'emploi des cytostatiques.

- (19) : Ordonnance du 19 Décembre 1983 sur la prévention des accidents et des maladies professionnelles (OPA).
- (20) : Commission fédérale de coordination pour la sécurité au travail (CFST) : directive relative à l'appel à des médecins du travail et autres spécialistes de la sécurité au travail. Directive spéciale No 6508.
- (21) : Ordonnance 1 du 10 Mai 2000 relative à la loi sur le travail (OLT1)
- (22) : Ordonnance du DFE du 20 Mars 2001 sur les activités dangereuses ou pénibles en cas de grossesse et de maternité (Ordonnance sur la protection de la maternité)
- (23) : Gallagher J, Fisher C, Sherman B, Munger M, Meyers B, Ellison T, et al. : A multicenter, open-label, prospective, randomised, dose-ranging pharmacokinetic study of the anti-TNF-alpha antibody afelimomab in patients with septic syndrome. Intensive Care Med.2001; 27: 1169-78.
- (24): Leonard JP, Link BK: Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with hLL2 (epratuzumab, an anti-CD22 monoclonal antibody) and Hu1D10 (apolizumab). Semin Oncol. 2002;29:81-6.
- (25): Lamonica D, Czuczman M, Nabi H, Klippenstein D, Grossman Z: Radioimmunoscintigraphy(RIS) with bectumomab (Tc99m labeled IMMU-LL2, Lymphoscan) in the assessment of recurrent non-Hodkin's lymphoma (NHL). Cancer Biother Radiopharm. 2002;17: 689-97
- (26): <http://www.fda.gov/cder/biologics/products/capcyt102896.htm>
- (27): Kobayashi H, Kawai S, Sakayori S, Kanedo M, Ito Y, Ujike Y, Kobayashi K, Imaizumi H, Hoshi S, Endo S, et al.: Phase II study of edobacomab (E5) in the treatment of gram-negative sepsis. Kansenshogaku Zasshi.1994;68:81-115.
- (28): Tsavaris NB, Katsoulas HL, Kosmas C, Papalambros E, Gouveris P, Papantoniou N, et al.: The effect of Edrecolomab (Mo17-1A) or fluorouracil-based chemotherapy on specific immune parameters in patients with colorectal cancer. A comparative study. Oncology.2004;67:403-10.
- (29): <http://www.jimmunol.org/cgi/content/full/162/4/2353>
- (30): <http://micromedex.hcn.net.au/mdx-fulldb/invest2.htm>
- (31): <http://www.pharmactuel.com/sommaires/200404pa.pdf>
- (32): www.pharmaceutiques.com/phq/rdp/20010309_rdp.html
- (33):http://www.decisionplus.com/en/fintools/stock_news.asp?Market=NYSE&Symbol=ELN&NewsID=20030102/020000
- (34): <http://www.gazettelabo.fr/2002archives/pratic/1997/20mutatest.htm>

- (35): <http://cedit.aphp.fr/servlet/siteCedit?Destination=reco&numArticle=91.11>
- (36): www.celltech.co.uk/information/press_releases/celltech_archive/200597a.html - 4k
- (37): Holgate S, Casale T, Wenzel S, Bousquet J, Deniz Y, Reisner C. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*.2005;115:459-65.
- (38): Berek JS.: Immunotherapy of ovarian cancer with antibodies: a focus on oregovomab. *Expert Opin Biol Ther*.2004;4:1159-65.
- (39): <http://sdic.sookmyung.ac.kr/NEWS/september97/rd.htm>
- (40): <http://www.biam2.org/www/5226.html>
- (41): <http://www.micromedex.com/products/>
- (42): <http://micromedex.hcn.net.au/mdx-fulldb/invest4.htm>
- (43): Lemieux B, Coiffier B. Radio-immunotherapy in low- grade non- Hodgkin's lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol*.2005 ;18 :81-95.
- (44): <http://micromedex.hcn.net.au/mdx-fulldb/invest4.htm>
- (45): <http://.whocc.no/atcddd/>
- (46) : www.documed.ch
- (47): <http://www.healthvalue.net/typesmonoclonauxhumainmurin~ns4.html>
- (48): Remicade 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, Mentions obligatoires complètes (2005).
- (49) : <http://www.emea.eu.int/htms/human/epar/a-zepar.htm>
- (50) : American Society of Health-System Pharmacists[®], AHFS DRUG, (2003), infliximab, (2003), 3629-3638.
- (51): www.msds.com
- (52): Abbott Immunologie, Humira[®] (adalimumab), 1^{er} anticorps anti-TNF α humain recombinant, Questions/réponses, (2003), 5-28.
- (53) : Abbott Immunologie, Humira[®] (adalimumab), Monographie, (2003), 56-64.
- (54) : <http://www.pharmactuel.com/sommaires/200404pa.pdf>
- (55): Schering Haematology & Oncology, MabCampath[®] (alemtuzumab), MabCampath Product Monograph, information scientifique du fabricant, (2002), 21-29.

- (56) : Schering Haematology & Oncology, MabCampath[®](alemtuzumab), Workshop Proceedings, Optimising Clinical Utility of MabCampath in Chronic Lymphotic Leukaemia, (2000), pp.8.
- (57): American Society of Health-System Pharmacists[®], rituximab AHFS DRUG, (2003), 1117-1122.
- (58): McKeever KP, Beyer J, Ortega S, Combs D, Tsukasi H, An embryo-fetal development study in cynomolgus monkeys with rituximab, an anti-CD20 antibody, Toxicologist (2003), 72 (S-1):172.
- (59): Mentions légales complètes communes SYNAGIS[®] 100 mg, palivizumab, (2004),1-6.
- (60) : American Society of Health-System Pharmacists[®], AHFS DRUG, palivizumab (2003), 572-575
- (61): Roche, Zenapax daclizumab, Product Monograph, Information scientifique du fabricant, Edition 1, (1998),21-50.
- (62) : Mentions Légales Complètes REOPRO : LILLY France (2002),1-10.
- (63) : Lilly, Centocor, Reopro Abciximab, Questionnaire SSPAH, GSASA questionnaire, (1995), 6-18.
- (64) : American Society of Health-System Pharmacists[®], AHFS DRUG, 2003, abciximab, 3538-3542.
- (65): Clarke J, Beyer J, Ortega S, Wu B, Hoberman A, Brechbill A, Mounho B, Fertility & general reproduction toxicity study of a surrogate murine anti-CD11a antibody in mice, Toxicologist 2003 Mar;72(S-1):74-5.
- (66): <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2004/125104lbl.pdf>
- (67):http://www.decisionplus.com/en/fintools/stock_news.asp?Market=NYSE&Symbol=ELN&NewsID=20030102/020000
- (68): <http://www.rxlist.com/cgi/generic2/gemtuzumab.htm>
- (69): <http://www.pharmactuel.com/sommaires/200404pa.pdf>
- (70): <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>
- (71): American Society of Health-System Pharmacists[®], AHFS DRUG, 2003, gemtuzumab ozogamicin, 1009-1010.
- (72): Société Suisse des Pharmaciens de l'Administration et des hôpitaux, Simulect[®] (basiliximab), Questionnaire for the information of hospital pharmacists about propriety drugs, toxicity p1.

- (73) : Roche, Herceptin[®] (trastuzumab), SSPAH, Société Suisse des Pharmaciens de l'Administration et des hôpitaux, (2000),7-24.
- (74) : Roche, Avastin[®], Solution à diluer pour perfusion, Information destinée aux médecins et aux pharmaciens, Information professionnelle (2004), 2-22.

Tableau 1 : Liste exhaustive de tous les anticorps monoclonaux actuels

Principe actif	Spécialité	Utilisation thérapeutique	Remarques
Abciximab	Reopro® (CH)	Intervention coronarienne percutanée (10)	
		Angor instable (10)	
Adalimumab	Humira® (CH)	Polyarthrite rhumatoïde (10)	
	Truxeda® (GB) / (A)		
Afelimomab	Non commercialisé en Suisse	Prise en charge du choc septique (23)	Ce médicament est actuellement en étude
Alemtuzumab	MabCampath® (CH)	Leucémie lymphoïde chronique (10)	
	Campath® (USA)		
Apolizumab	Non commercialisé en Suisse	Lymphome non Hodgkinien (24)	Ce médicament est actuellement en étude
Basiliximab	Simulect® (CH)	Prévention du rejet aigu après transplantation rénale allogénique (10)	
Bectumomab	Non commercialisé en Suisse	Lymphome non Hodgkinien (25)	Ce médicament est actuellement en étude
Bevacizumab	Avastin® (CH)	Cancer colorectal métastatique (10)	
Capromab Pendetide	Non commercialisé en Suisse	Agent de diagnostic pour les patients atteints du cancer de la prostate (26)	Ce médicament est actuellement en étude
Cetuximab	Erbix® (CH)	Cancer colorectal métastatique (10)	
Daclizumab	Zenapax® (CH)	Prévention du rejet aigu après transplantation rénale allogénique (10)	
Edobacomab	Non commercialisé en Suisse	En cas de septicémie gram négatif (27)	Ce médicament est actuellement en étude

Edrecolomab	Non commercialisé en Suisse	Cancer colorectal (28)	Ce médicament est actuellement en étude
Efalizumab	Raptiva® (CH)	Psoriasis (10)	
	Xanelim® (USA)		
Enlimomab	Non commercialisé en Suisse	Rhumatisme articulaire réfractaire et rejet aigu après transplantation allogreffe de rein et de foie (29)	Ce médicament est actuellement en étude
Felvizumab	Non commercialisé en Suisse	Infections respiratoires basses due au virus respiratoire syncytial (VRS) (30)	Ce médicament est actuellement en étude
Gemtuzumab Ozogamicin	Mylotarg® (USA)	Leucémie myéloïde aigüe réfractaire (31)	
Ibritumomab Tiuxetan	Zevalin® (CH)	Lymphome non Hodgkinien (10)	
Infliximab	Remicade® (CH)	Polyarthrite rhumatoïde / Maladie de Crohn / Spondylarthrite ankylosante / Rhumatisme psoriasique (10)	
Inolimomab	Non commercialisé en Suisse	Dans le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte (ex: greffe de la moëlle osseuse) (32)	Médicament orphelin
Muromomab CD3	Orthoclone OKT3® (CH)	Prévention du rejet aigu après transplantation rénale / cardiaque / hépatique (10)	
Natalizumab	Antegren® Tysabri® (USA)	Maladie de Crohn / sclérose en plaque (33)	Retiré du commerce en raison d'effets secondaires sérieux. Suite au rapport de deux cas, l'un confirmé et l'autre probable d'encéphalopathie multi-focale progressive (PML) chez des patients recevant du Tysabri pour une sclérose multiple.(34)

Nebacumab	Centoxin® (NL/ GB/ I)	Chocs septiques secondaires aux infections des Bacilles gram négatives(35)	
Nerelimomab	Non commercialisé en Suisse	Dans le traitement du choc septique (36)	Ce médicament est actuellement en étude
Omalizumab	Xolair® (USA/ AUS)	Asthme allergique (37)	
Oregovomab	Non commercialisé en Suisse	Cancer ovarien (38)	Ce médicament est actuellement en étude
Palivizumab	Synagis® (CH)	Prévention des infections respiratoires basses due au virus respiratoire syncytial (VRS) chez les enfants (10)	
Priliximab	Non commercialisé en Suisse	Maladie de Crohn (39)	Ce médicament est actuellement en étude
Rituximab	Mabthera® (CH)	Lymphome folliculaire (10)	
	Rituxan® (J/ USA / CDN)		
Satumomab Pendetide	Oncoscint® (USA)	Immunoscintigraphie (détection et précision de l'extension d'une lésion maligne chez des malades présentant un cancer colorectal confirmé ou une forte suspicion clinique de récurrence d'un colorectal ou ovarien (40))	
	Scintifor® (I)		
Technetium TC 99M Anti-CD15 IGM monoclonal antibody	Pas de nom commercial	Anticorps monoclonal anti-CD15 couplé à un marqueur radioactif pour diagnostiquer une appendicite (41)	

Technetium TC 99M Votumumab	Pas de nom commercial	Utilisé en immunoscintigraphie pour diagnostiquer un cancer colo-rectal (42)	
Tositumomab	Non commercialisé en Suisse	Lymphome non Hodgkinien (43)	Ce médicament est actuellement en étude
Trastuzumab	Herceptin® (CH)	Cancer du sein métastatique (10)	
Zolimomab Aritox	Non commercialisé en Suisse	En cas de rejet de greffe de la moëlle osseuse lors de résistance aux stéroïdes, pour une leucémie myéloïde aigüe. Autres utilisations potentielles : Arthrite rhumatoïde, diabète (44)	Ce médicament est actuellement en étude

A: Autriche
GB: Grande-Bretagne
NL: Pays-Bas
I: Italie
AUS: Australie
J: Japon
CDN: Canada

Spécialité	Code ATC (45)	Description	Classification compendium
ReoPro® (abciximab)	B01AC13	B: médicament agissant au niveau du système sanguin. B01AC: antiagrégant plaquettaire B01AC13: abciximab	Anticoagulant
Simulect® (basiliximab)	L04AA09	L: cyostatique et agent immunomodulateur L04AA: agent immunosupresseur sélectif L04AA09 : basiliximab	Immunologie
Zenepax® (daclizumab)	L04AA08	L: cyostatique et agent immunomodulateur L04AA: agent immunosupresseur sélectif L04AA08: daclizumab	Immunologie
Remicade® (infiximab)	L04AA12	L: cyostatique et agent immunomodulateur L04AA: agent immunosupresseur sélectif L04AA12: infliximab	Anti-inflammatoire/ antirhumatismaux
Orthoclone OKT® 3 (muromonab CD3)	L04AA02	L: cyostatique et agent immunomodulateur L04AA: agent immunosupresseur sélectif L04AA02: muromonab-CD3	Immunologie
MabCampath® (alemtuzumab)	L01XC04	L: cyostatique et agent immunomodulateur L01XC: anticorps monoclonal L01XC04: alemtuzumab	Cytostatique
Synagis® (palivizumab)	J06BB16	J: antiinfectieux pour l'usage systémique J06BB: immunoglobulines spécifiques J06BB16: palivizumab	Immunologie
Herceptin® (trastuzumab)	L01XC03	L: cyostatique et agent immunomodulateur L01XC: anticorps monoclonal L01XC03: trastuzumab	Cytostatique
Raptiva® (efalizumab)	L04AA21	L: cyostatique et agent immunomodulateur L04AA: agent immunosupresseur sélectif L04AA21: efalizumab	Dermatologie

Spécialité	Code ATC	Description	Classification compendium
Erbitux® (cetuximab)	L01XC06	L: cytotatique et agent immunomodulateur L01XC: anticorps monoclonal L01XC06: cetuximab	Cytostatique
Avastin® (bevacizumab)	L01XC07	L: cytotatique et agent immunomodulateur L01XC: anticorps monoclonal L01XC07: bevacizumab	Cytostatique
Humira® (adalimumab)	L04AA17	L: cytotatique et agent immunomodulateur L04AA: agent immunosupresseur sélectif L04AA17: adalimumab	Anti-inflammatoire/antirhumatismaux
Mylotarg® (gemtuzumab ozogamicine)	L01XC05	L: cytotatique et agent immunomodulateur L01XC: anticorps monoclonal L01XC05: gemtuzumab ozogamicine	Il est considéré comme un cytotatique, car il est composé de calicheamicin (antibiotique antitumorale) et de gemtuzumab ozogamicine (anticorps monoclonal)
Tysabri® Antegren® (natalizumab)	pas classé	-	pas enregistré en CH
Mabthéra® (rituximab)	L01XC02	L: cytotatique et agent immunomodulateur L01XC: anticorps monoclonal L01XC02 rituximab	Cytostatique

Annexe 3 : Questionnaire destiné aux Pharmaciens d'hôpitaux, concernant la manipulation des anticorps monoclonaux (enquête européenne)



Hôpital Cantonal

Département APSIC

Pharmacie des HUG

Assistance Pharmaceutique

A l'attention du Pharmacien chef de
l'hôpital

N/Réf. : CF
Tél. dir. : ++41 / 22 / 38 23 989
e-mail: Caroline.Fonzo-Christe@hcuge.ch

Genève, le lundi 4 juillet 2005

Concerne : Evaluation des risques liés à la manipulation des anticorps monoclonaux

Madame, Monsieur,

La préparation et l'administration des **anticorps monoclonaux** nécessitent une manipulation régulière en milieu hospitalier. Les risques pour le personnel soignant, liés à la manipulation de ces nouveaux agents thérapeutiques aux mécanismes d'action complexes sont souvent mal connus et les informations officielles peu claires. En effet, il s'agit de différencier d'une part la toxicité réelle lors de la manipulation (carcinogénicité, mutagénicité, tératogénicité) et les réactions allergisantes liées à la composition du produit (protéines murines), et d'autre part les mises en garde souvent trop générales fournies par le fabricant, souvent par manque de données.

Dans le cadre d'un travail de diplôme universitaire, nous avons décidé de mener une **enquête** auprès des pharmaciens hospitaliers, afin d'obtenir des informations sur les recommandations éventuelles liées à la manipulation des anticorps monoclonaux appliquées dans différents établissements hospitaliers suisses et européens. Grâce à ces données et à une analyse de la toxicologie des produits, ainsi qu'une observation des pratiques au sein de notre

établissement, nous avons pour but de définir un niveau de risque pour chaque anticorps monoclonal. Nous sommes intéressés notamment aux anticorps monoclonaux suivants :

- abciximab : Reopro[®]
- alemtuzumab : Mab Campath[®]
- basiliximab : Simulect[®]
- daclizumab : Zenapax[®]
- infliximab : Remicade[®]
- muromonab : Orthoclone OKT3[®]
- palivizumab : Synagis[®]
- rituximab : Mabthera[®]
- trastuzumab : Herceptin[®]
- cétuximab : Erbitux[®]
- gemtuzumab + ozogamicin : Mylotarg[®]
- adalimumab : Humira[®]

Afin de répondre aux nouvelles exigences en matière de santé au travail, nous pourrions alors édicter d'éventuelles directives pour la préparation, l'administration, le transport et l'élimination et déterminer si une centralisation de la préparation à la pharmacie est justifiée pour certains produits. Sont associés à ce projet avec la Pharmacie des HUG, le médecin d'entreprise, le Service de pharmacologie et toxicologie cliniques et la direction des soins infirmiers des HUG.

Nous vous adressons ce questionnaire afin de connaître l'attitude de votre établissement face à ce problème. Il ne devrait pas vous prendre plus de 20 minutes pour remplir ce questionnaire et nous vous saurions gré de bien vouloir nous le retourner avant le **30 Avril 2005** afin que nous puissions procéder à l'analyse des résultats. Nous ferons part du résultat de ces investigations à tous les pharmaciens qui auront eu la gentillesse de nous répondre.

En vous remerciant à l'avance de votre collaboration, nous vous transmettons chère Madame, cher Monsieur, nos meilleures salutations.

Caroline Alemany
Etudiante en pharmacie
Université de Genève

Dr Caroline Fonzo-Christe
Pharmacienne chef de projet
Pharmacie des HUG

Présentation du questionnaire :

Le questionnaire comporte six parties :

- 1) Informations générales de l'établissement
- 2) Informations générales liées à la manipulation et au transport des anticorps monoclonaux
- 3) Informations générales liées à la préparation des anticorps monoclonaux
 - dans la pharmacie si préparation
 - dans les unités de soins
- 4) Informations générales liées à l'administration des anticorps monoclonaux
- 5) Informations générales liées à l'élimination des anticorps monoclonaux
 - dans la pharmacie si préparation
 - dans les unités de soins
- 6) Informations générales concernant la sécurité du manipulateur

Contacts et adresses

Pour toutes questions supplémentaires, prière de s'adresser à
Laure-Zoé Kaestli (+41.22.382.34.82) email : Laure.Z.Kaestli@hcuge.ch

Laure Zoé Kaestli
Pharmacie Centrale
Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG)
24, rue Micheli-du-Crest
1211 Genève 14
Suisse

Nous vous remercions de bien vouloir nous retourner le questionnaire, soit par poste soit par e-mail (Laure.Z.Kaestli@hcuge.ch) avant le **30.04.2005**.

Partie 1 : Informations générales concernant l'hôpital

1.1 Nom de l'hôpital :

1.2 Adresse complète :

1.3 Nombre de lits :

1.4 Nom et e-mail du pharmacien hospitalier ayant rempli le questionnaire :

1.5 La préparation des anticorps monoclonaux est elle centralisée dans la pharmacie de l'hôpital ou réalisée dans les unités de soins ?

Pharmacie de l'hôpital Unités de soins Autres.....

Préparation centralisée pour certains produits
Si oui, précisez lesquels:.....
.....

Préparation centralisée pour certains services
Si oui, précisez lesquels:.....
.....

Partie 2 : Informations générales concernant la manipulation et le transport des anticorps monoclonaux

2.1 Existe-t-il dans votre pays des directives ou recommandations nationales concernant la manipulation des anticorps monoclonaux ?

Oui Non

Si oui, par qui sont-elles édictées ?

- CNA/SUVA (Pour la Suisse)
- Assurance de sécurité du travail
- Groupements de professionnels (Pharmaciens d'hôpitaux, médecins oncologues...)
- Ordonnances gouvernementales
- Autres (A préciser).....

2.2 Les laboratoires distribuent-ils de manière systématique des directives de sécurité concernant la manipulation des anticorps monoclonaux ?

Oui Non

Si oui, précisez lesquelles.

- Préparation aseptique (Sous flux laminaire)
- Port de masque
- Port de gants
- Port de lunettes
- Autres (A préciser).....

2.3 Avez-vous mis en place des directives spéciales concernant la manipulation des anticorps monoclonaux au sein de la Pharmacie ?

- Oui Non

Si oui, précisez lesquelles.

Commentaires :

.....

.....

.....

.....

2.4 Avez-vous mis en place des directives spéciales concernant la manipulation des anticorps monoclonaux au sein des différentes unités de soin?

- Oui Non

• Si oui, précisez lesquelles.

Commentaires :

.....

.....

.....

.....

• Si oui, un pharmacien effectue-t-il des visites dans les services permettant de contrôler que les directives de sécurité sont respectées par le personnel soignant ?

- Oui, souvent Oui, parfois Jamais

2.5 Votre institution a-t-elle mis en place des consignes particulières pour le transport des anticorps monoclonaux de la pharmacie centrale aux différents services ?

- Oui Non

Si oui, précisez lesquelles.

- Caisses de transport identifiées comme contenant un produit à risque
- Caisse scellée
- Etiquette de couleur

Autres.....

Partie 3 : Informations générales concernant la préparation des anticorps monoclonaux

Dans le cas où la reconstitution des anticorps monoclonaux est centralisée dans votre pharmacie, répondre aux questions 3.1, sinon passer directement à la question 3.2.

3.1 : Pharmacie de l'hôpital

3.1.1: Quel équipement est utilisé pour la reconstitution et la préparation des anticorps monoclonaux ?

- Isolateur à pression positive Isolateur à pression négative
- Flux laminaire vertical Flux laminaire horizontal
- Chapelle Aucune protection particulière
- Autres (A préciser).....**

3.1.2: Dans quel type de local est effectué la reconstitution et la préparation des anticorps monoclonaux ?

- Local B Local C Local D Local non classé

Commentaires :

.....

.....

.....

3.2 : Unités de soin

3.2.1 Au sein des différents services, existe-t-il une zone protégée différente de celle utilisée pour la préparation des autres médicaments et réservée à la manipulation des anticorps monoclonaux ?

- Oui Non

Commentaires :

.....

.....

3.2.2 Parmi les protections suivantes, cocher quelles sont les mesures de protection recommandées pour la manipulation des anticorps monoclonaux.

- Blouse Lunettes Masque Gant
- Autres.....

Partie 4 : Informations générales concernant l'administration des anticorps monoclonaux

4.1 Qui prend en charge l'administration des anticorps monoclonaux au patient ?

- Médecin Infirmière Autres (A préciser):

4.2 Est-ce que des sets de perfusion particuliers sont utilisés pour l'administration des anticorps monoclonaux aux patients ?

- Oui Oui, pour certains produits Non
- Précisez pour lesquels:
.....
.....

Partie 5: Informations générales concernant l'élimination des anticorps monoclonaux

Dans le cas où la reconstitution des anticorps monoclonaux est centralisée dans votre pharmacie, répondre aux questions 5.1, sinon passer directement à la question 5.2.

5.1 : Pharmacie de l'hôpital

5.1.1 Comment s'effectue l'élimination des déchets et du matériel à usage unique utilisés pour la reconstitution et la préparation des anticorps monoclonaux ?

- Conteneurs rigides destinés à la destruction des produits dangereux (cytostatiques ou autres)
- Conteneurs destinés aux déchets biologiques (seringues, aiguilles)
- Conteneurs destinés aux déchets normaux
- Commentaires :.....

5.2 : Unités de soins

5.2.1 Comment s'effectue l'élimination des déchets et du matériel à usage unique utilisés pour la reconstitution, la préparation et l'administration des anticorps monoclonaux dans les unités de soin ?

- Conteneurs rigides destinés à la destruction des produits dangereux (cytostatiques ou autres)
- Conteneurs destinés aux déchets biologiques (seringues, aiguilles)
- Conteneurs destinés aux déchets normaux

- Commentaires :.....
.....

5.2.2 Existe-t-il des recommandations concernant l'élimination des excréta des patients (urines, vomissements) traités par les anticorps monoclonaux ?

- Oui Non

Commentaires :.....
.....

Partie 6 : Informations générales concernant la sécurité du manipulateur

6.1 Le manipulateur suit-il une formation spéciale au sujet des risques éventuels liés à la toxicité lors de la manipulation des anticorps monoclonaux ?

- Oui Non

Si oui, par qui est-elle dispensée ?

- Fabricant Médecin du travail Pharmacien Infirmier
- Autres (A préciser).....

6.2 Au sein de votre pharmacie, y a-t-il des recommandations écrites indiquant la conduite à tenir en cas d'accident ? (Par exemple, en cas de projections cutanées ou oculaires, de casse)?

- Oui Non

Si oui, préciser lesquelles :.....
.....
.....
.....

Si oui, préciser quel est le support de diffusion

Affiche

Procédure standard (SOP)

Autres :

6.3 Au sein des différentes unités de soin manipulant les anticorps monoclonaux, existe-t-il des recommandations sur la conduite à tenir en cas d'accident ? (Par exemple, en cas de projections, de casse)

Oui Non

Si oui, précisez lesquelles

Commentaires :

.....

.....

.....

6.4 En cas d'accident, est-il recommandé au manipulateur de consulter un médecin immédiatement ?

Oui, toujours Cela dépend de l'accident Non

Autres

6.5 Une visite chez le médecin d'entreprise est-elle effectuée régulièrement par les manipulateurs ?

Oui Non

Si oui, à quelle fréquence est-elle effectuée ?

1 fois par an >1 fois par an < 1 fois par an

Si oui, quels sont les examens effectués ?

Bilan sanguin Contrôle hépatique Dosage urinaires de métabolites de certains médicaments

Autres (A préciser)

6.6 Les femmes enceintes sont-elles autorisées à manipuler les anticorps monoclonaux ?

Oui Non

Commentaires :.....
.....
.....
.....
.....

6.7 Les femmes souhaitant devenir enceintes sont-elles autorisées à manipuler les anticorps monoclonaux ?

Oui Non

Commentaires :.....
.....
.....

Nous vous remercions de votre collaboration!

Hôpital Cantonal

Département APSIC

Pharmacie des HUG

Assistance Pharmaceutique

To the attention of the hospital chief
Pharmacist

N/Réf. : CF
Tél. dir. : ++41 / 22 / 38 23 989
e-mail: Caroline.Fonzo-Christe@hcuge.ch

Geneva, March 30, 2005

Concern: Risk evaluation related to the handling of monoclonal antibodies

Dear colleague,

The preparation and administration of monoclonal antibodies are frequent in hospital setting. Risks taken by the handler when preparing or administering these new therapeutic agents with complex mechanisms of action are often unknown and clear official information is missing. Real toxicity for the regular handler (carcinogenicity, mutagenicity, teratogenicity) and allergic reactions related to the product (murine proteins) have to be separated from drug companies' warnings which are often too general and reflect lack of data. In the context of a university diploma, we decided to carry out a survey in hospital pharmacies, in order to obtain information on recommendations used in Swiss and European hospitals related to the handling of monoclonal antibodies. The main purpose of our study is to define a risk level for the handling of each monoclonal antibody thanks to the results of the hospital survey and after an analysis of the toxicology of these products.

Following monoclonal antibodies (with Swiss Brand Names) are of particular interest:

- | | |
|--|---|
| - abciximab : Reopro [®] | - palivizumab : Synagis [®] |
| - alemtuzumab : Mab Campath [®] | - rituximab : Mabthera [®] |
| - basiliximab : Simulect [®] | - trastuzumab : Herceptin [®] |
| - daclizumab : Zenapax [®] | - cetuximab : Erbitux [®] |
| - infliximab : Remicade [®] | - gemtuzumab + ozogamicin : Mylotarg [®] |
| - muromonab : Orthoclone OKT3 [®] | - adalimumab : Humira [®] |

In order to answer to new requirements regarding Health at work, guidelines for the preparation, administration, transport and elimination will be elaborated. It will also be assessed if a centralization of the preparation in the Pharmacy is justified for certain products. The Clinical Pharmacology and Toxicology Service, the Head of the Nursing Department, and the occupational health physician of our institution are associated with the Pharmacy HUG in this project.

We are really interested to know how you manage this problem in your institution. It should take you about 20 minutes to fill out this questionnaire. You are kindly requested to return it before **April 30, 2005**. Results of our study will be sent to all pharmacists who kindly answered to the questionnaire.

We thank you in advance for your collaboration,

Sincerely,

Caroline Alemany
Pharmacy Student
University of Geneva

Dr Caroline Fonzo-Christe
Hospital Pharmacist
Pharmacie des HUG

Appendix: Questionnaire

Presentation of the questionnaire :

The questionnaire is divided in six parts :

- 1) General information concerning the hospital
- 2) General information concerning the handling and the transport of monoclonal antibodies
- 3) General information concerning the preparation of monoclonal antibodies
 - in the pharmacy if preparation
 - in the wards
- 4) General information concerning the administration of monoclonal antibodies
- 5) General information concerning the waste management of monoclonal antibodies
 - in the pharmacy if preparation
 - in the wards
- 6) General information concerning the security of the manipulator

Contact and addresses

For any question, please contact:

Laure-Zoé Kaestli (+41.22.382.34.82) email : Laure.Z.Kaestli@hcuge.ch

Laure Zoé Kaestli
Pharmacie Centrale
Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG)
24, rue Micheli-du-Crest
1211 Genève 14
Suisse

Thank you to return the questionnaire before **April 30, 2005** by post or by e-mail (Laure.Z.Kaestli@hcuge.ch).

Part 1 : General information concerning the hospital

1.1 Name of the hospital :.....

1.2 Address:

1.3 Number of beds of the hospital:

1.4 Name and e-mail address of the hospital pharmacist who filled out the questionnaire :
.....

1.5 Is the preparation of monoclonal antibodies centralized in the hospital pharmacy or carried out in the wards?

Hospital pharmacy

Wards

Other

Preparation centralized for certain products

If yes, specify which ones:.....
.....

Preparation centralized for some wards

If yes, specify for which one:.....
.....

Part 2 : General informations concerning the handling and the transport of the monoclonal antibodies

2.1 Are there directives or national recommendations concerning the handling of monoclonal antibodies in your country?

Yes

No

• If yes, by whom are they published ?

CNA/ SUVA (for Switzerland)

Workers compensation insurance

Professional society (Hospital pharmacists, oncologists...)

Governmental Guidance

Other (specify)

2.2 Do the laboratories distribute systematically safety directives concerning the handling of monoclonal antibodies

Yes No

• If yes, specify which one.

- Aseptic preparation (under laminar air flow)
- Wear of mask
- Wear of gloves
- Eye protection
- Other (specify)

2.3 Did you set up directives concerning the handling of monoclonal antibodies within the pharmacy ?

Yes No

• If yes, specify which ones:

Comment :

.....

.....

.....

2.4 Did you set up directives concerning the handling of monoclonal antibodies within the wards?

Yes No

• If yes, specify which ones.

Comment :

.....

.....

• If yes, does a pharmacist visit the wards allowing to control that the safety directives are respected by the nurses?

Yes, often Yes, sometimes Never

2.5 Did your institution set up particular instructions for the transport of monoclonal antibodies from the pharmacy to the wards?

Yes No

- If yes, specify which ones

- Transport boxes identified as containing a hazardous pharmaceutical
- Sealed box
- Color labels
- Other

Part 3 : General information concerning the preparation of the monoclonal antibodies

If the reconstitution of monoclonal antibodies is centralized in your pharmacy, answer questions 3.1, if not go directly to question 3.2.

3.1 : Hospital pharmacy

3.1.1 Which equipment is used for the reconstitution and the preparation of monoclonal antibodies?

- Isolator with positive air pressure
- Isolator with negative air pressure
- Vertical laminar air flow hood
- Horizontal laminar air flow hood
- Ventilation hood
- No particular protection
- Other (specify)

3.1.2 What kind of work area is used for the reconstitution and the preparation of monoclonal antibodies?

- Area class B
- Area class C
- Area class C
- Room not classified

Comment :

.....

.....

.....

3.2 : Wards

3.2.1 Within the wards, is there a protected area different from that used for the preparation of other drugs and reserved for the handling of monoclonal antibodies?

- Yes
- No

Comment :

.....

.....

3.2.2 Among following protections, choose which one are the protective equipment and clothing recommended in the wards for the handling of monoclonal antibodies.

- Disposable scrub suit
- Eye protection
- Surgical mask
- Disposable surgical gloves
- Other.....

Part 4: General information concerning the administration of the monoclonal antibodies

4.1 Who is administering monoclonal antibodies to patients ?

- Doctor
- Nurse
- Other (specify)

4.2 Are there particular infusion sets used for the administration of monoclonal antibodies to the patients?

- Yes
 - Yes for certain products
 - No
- Specify for which one:

.....

Part 5: General information concerning the waste management of monoclonal antibodies

If the reconstitution of monoclonal antibodies is centralized in your pharmacy, answer questions 5.1, if not pass directly to question 5.2.

5.1 : Hospital pharmacy

5.1.1 How is the material used for the reconstitution and the preparation of monoclonal antibodies eliminated?

- Rigid containers intended for the destruction of hazardous products (cytostatics)
- Containers intended for biological waste (syringes, needles)
- Containers intended for normal waste

Comment :

.....

5.2 : Wards

5.2.1 How is the material used for the reconstitution, the preparation and the administration of monoclonal antibodies eliminated?

- Rigid containers intended for the destruction of hazardous products (cytostatics)
- Containers intended for biological waste (syringes, needles)
- Containers intended for normal waste

Comment :

5.2.2 Are there recommendations concerning the handling of patients' excreta (urine, vomitus) treated by monoclonal antibodies?

- Yes
- No

Comment:

Part 6: General information concerning handlers' security

6.1 Does the handler follow a special training on how to deal with possible risks related to the handling of monoclonal antibodies?

- Yes
- No

• If yes , by whom is it delivered ?

- Manufacturer
- Occupational health physician
- Pharmacist
- Nurse

Other (specify).....

6.2 Within your pharmacy, are there written recommendations indicating the action to be taken in the event of an accident? (For example, in the event of cutaneous or ocular projections, or glass breakage)?

- Yes
- No

• If yes, specify which ones:

• If yes, specify how the information is circulated :

- Poster
- Standard operating procedure (SOP)
- Other:.....

6.3 Within the wards, are there written recommendations indicating the action to be taken in the event of an accident? (For example, in the event of projections, or glass breakage)?

- Yes No

• If yes, specify which ones

Comment :.....
.....
.....
.....

6.4 In the case of an accident, is it recommended that the handler should immediately consult a doctor?

- Yes, always It depends on the accident No
- Other:.....

6.5 Do the handlers have to visit regularly the occupational health physician of the institution?

- Yes No

• If yes, at which frequency ?

- Once a year More than once a year Less than once a year

• If yes, which are the examinations carried out ?

- Blood assessment Hepatic control Detection of urine metabolites
- Other (specify).....

6.6 Are pregnant women authorized to handle monoclonal antibodies?

- Yes No

Comment:.....
.....
.....
.....

6.7 Are women wishing to become pregnant authorized to handle monoclonal antibodies?

Yes No

Comment:.....
.....
.....

Thank you for your collaboration!

Annexe 4 : Questionnaire adressé aux IRUs (infirmières responsables des services)

Questionnaire pour les infirmières Manipulation des <u>anticorps monoclonaux</u>

Questions générales

1) Service concerné :

2) Date de l'enquête :

Informations sur le produit et sa manipulation

1) Parmi tous ces produits, quels sont ceux fréquemment manipulés dans votre service ?

Mabthéra® <input type="checkbox"/>	Herceptin® <input type="checkbox"/>	Humira® <input type="checkbox"/>
Réopro® <input type="checkbox"/>	Zenapax® <input type="checkbox"/>	Synagis® <input type="checkbox"/>
Erbitux® <input type="checkbox"/>	Simulect® <input type="checkbox"/>	Mylotarg® <input type="checkbox"/>
Remicade® <input type="checkbox"/>	MabCampath® <input type="checkbox"/>	Orthoclone OKT3® <input type="checkbox"/>

2) Parmi tous ces produits, quels sont ceux que vous considérez comme potentiellement dangereux à manipuler ?

Mabthéra® <input type="checkbox"/>	Herceptin® <input type="checkbox"/>	Humira® <input type="checkbox"/>
Réopro® <input type="checkbox"/>	Zenapax® <input type="checkbox"/>	Synagis® <input type="checkbox"/>
Erbitux® <input type="checkbox"/>	Simulect® <input type="checkbox"/>	Mylotarg® <input type="checkbox"/>
Remicade® <input type="checkbox"/>	MabCampath® <input type="checkbox"/>	Orthoclone OKT3® <input type="checkbox"/>

• Pour les produits que vous considérez comme potentiellement dangereux, appliquez- vous des mesures particulières, si oui lesquelles ?

Masque

Lunettes

Blouse

Gants

Autres.....

3) Est ce que les médecins donnent des directives aux infirmières concernant la manipulation des anticorps monoclonaux ?

Oui, souvent

Oui, rarement

Jamais

4) Traitez-vous certains anticorps monoclonaux comme des cytostatiques, et si oui, lesquels et comment les manipulez-vous ?

Commentaires :.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

5) Concernant la manipulation des anticorps monoclonaux, quels sont les comportements que vous observez ?

Toutes les infirmières manipulent de la même façon

La manipulation est différente d'une infirmière à une autre

Dans le cas où la pratique est différente d'une infirmière à une autre, quelles sont ces différentes pratiques ?

.....
.....
.....
.....

6) Avez-vous souvent de la part des infirmières des questions concernant la toxicité de ces produits ?

Oui fréquemment

Oui, parfois

Non, jamais

Commentaires :.....
.....
.....
.....

7) Quelle est la fréquence d'exposition par infirmière à ces produits ?
(mentionner quel produit à coté)

Inférieure à 3 manipulations par semaine/ infirmière

3 < manipulations < 5 par semaine/ infirmière

5 < manipulations < 10 par semaine/ infirmière

8) Y-a t'il un lieu de préparation dans un local spécialement aménagé ? (différent de la préparation des autres médicaments) ?

Oui Non

9) Après la préparation d'un anticorps monoclonal, les infirmières nettoient-elles les surfaces sur lesquelles elles ont travaillé ?

Oui Non

10) Après avoir manipulé les anticorps monoclonaux les infirmières se nettoient-elles les mains ?

Oui Non

11) Les infirmières ont-elles reçu des informations sur les risques éventuels (incident/incertitudes sur la toxicité du produit) liés à la manipulation de ces produits ?

Oui Non

Si oui, par qui ?

Commentaires :

12) Les infirmières connaissent-elles des consignes de sécurité en cas d'accident ? (ex : projections sur la peau ou dans l'œil, débris de matériel, renversement de produit....) ?

Oui Non

Si oui, quelles sont-elles, quel est le support de diffusion, et quelle est la personne à contacter ?

Commentaires :

13) Une trousse d'urgence en cas de casse de produit toxique est-elle présente dans votre unité de soins (kit de sécurité) ?

Oui Non

Si oui, les infirmières savent-elles où il est localisé ?

Oui Non

14) Quelles sont les consignes en cas d'accident ? (téléphoner aux pompiers ou autres...)

Commentaires :.....
.....
.....

15) En cas de contact accidentel avec l'un des produits, les infirmières déclarent-elles l'accident au médecin du travail ?

Oui Non

16) Comment s'effectue l'élimination des déchets et du matériel à usage unique utilisés pour la reconstitution, la préparation et l'administration des anticorps monoclonaux dans les unités de soin ?

- Conteneurs rigides destinés à la destruction des produits dangereux (cytostatiques ou autres)
- Conteneurs destinés aux déchets biologiques (seringues, aiguilles)
- Conteneurs destinés aux déchets normaux

Commentaires :.....
.....
.....
.....

Informations relatives à la santé du manipulateur

1) Depuis l'affectation à ce poste, les infirmières ont-elles eu un examen médical de surveillance ?

Oui Non

Si oui, combien de fois par an ?

< 1 fois par an 1 fois par an > 1 fois par an

2) Parmi ces examens médicaux, quels sont ceux qui ont été pratiqués ?

Formulation sanguine

Examen d'urine

Test hépatique

Autres :

Anomalies

décelées :

.....

3) Les femmes enceintes sont-elles autorisées à manipuler les anticorps monoclonaux ?

Oui

Non

• Si oui, reçoivent-elles des recommandations spéciales ou des mesures de protection à prendre dans les différents services ?

Commentaires :

.....

4) Les femmes souhaitant tomber enceintes sont-elles autorisées à manipuler les anticorps monoclonaux ?

Oui

Non

• Si oui, reçoivent-elles des recommandations spéciales ou des mesures de protection à prendre dans les différents services ?

Commentaires :

.....

.....

5) Les infirmières ont-elles constaté des problèmes liés à la manipulation de ces produits ?

Oui

Non

• Si oui, lesquels ?

Allergies cutanées

Troubles respiratoires

Maux de tête

Nausées

Autres :

.....

Annexe 5: Répartition de la consommation des anticorps monoclonaux au sein des HUG

Tableau 2: Répartition de la commande d'emballages de Remicade® durant l'année 2004 aux HUG

Remicade®	869
Rhumatologie	468
Investigations ambulatoires (oncologie)	227
Centre de soins ambulatoires dermatologie	41
Médecine interne générale	32
Unité hémato-oncologie	31
Pédiatrie médecine générale	31
Dermatologie	14
Ophtalmologie	8
Pédiatrie Chirurgie	4
Pédiatrie unité de soins intensifs	4
Chirurgie viscérale	4
Privés (médecine interne générale/ cardiologie/ neurologie)	5

Tableau 3 : Répartition de la commande d'emballages de Synagis® durant l'année 2004 aux HUG

Synagis®	15
Soins intensifs	8
Pédiatrie unité de soins néonatal	7
Pédiatrie unité de soins intensifs	4
Pédiatrie (jusqu'à 16-18 mois)	2
Pédiatrie unité de soin Policlinique	2

Tableau 4: Répartition de la commande d'emballages de Simulect® durant l'année 2004 aux HUG

Simulect®	113
Unité de transplantation	64
Soins intensifs de chirurgie	24
Médecine dialyse	15
Pédiatrie unité de soins/ unité de soins intensifs	9
Soins intensifs	2
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	2
Médecine interne générale	1
Clinique de chirurgie thoracique	1
Clinique de chirurgie privé (cardio-vasculaire/ chirurgie viscérale/ urologie)	1

Tableau 5 : Répartition de la consommation de Zenapax® durant l'année 2004 aux HUG

Zenapax®	158
Unité hémato-oncologie	76
Unité de transplantation	54
Pédiatrie unités de soins (onco-hématologie/immuno-supprimés)	24
Pédiatrie unités de soins (médecine générale)	4

Tableau 6 : Répartition de la consommation de Orthoclone OKT3® durant l'année 2004 aux HUG

Orthoclone OKT3®	6
Secteur fabrication pharmaceutique	3
Clinique de chirurgie viscérale	3

Tableau 7: Répartition de la consommation de Mylotarg® durant l'année 2004 aux HUG

Mylotarg®	8
Hématologie	8

Tableau 8: Répartition de la consommation de Herceptin® durant l'année 2004 aux HUG

Herceptin®	209
Oncologie gynécologique	196
Service d'oncologie	7
Unité gynéco obstétrique maternité	3
Médecine interne générale	1
Unité Beau-sejour	1
Unités de soins neurochirurgie/ neurologie/dermato/ ORL/ chir.plast. et reconstructrice	1

Tableau 9 : Répartition de la consommation de Humira® durant l'année 2004 aux HUG

Humira®	20
Rhumatologie	14
Loex-Lanance 4	6

Tableau 10 : Répartition de la consommation de Mab Campath® durant l'année 2004 aux HUG

Mab Campath®	32
Unité hémato-oncologie	16
Secteur fabrication pharmacie	4
Clinique de chirurgie thoracique	4
Soins intensifs	4
Chirurgie clinique privée (cardio-vasculaire/pool chirurgie chirurgie viscérale/urologie)	2
Clinique de pédiatrie	1
Pédiatrie unité de soins intensifs	1

Tableau 11 : Répartition de la consommation de Erbitux® durant l'année 2004 aux HUG

Erbitux®	881
Clinique de chirurgie viscérale	580
Service d'oncologie	229
Médecine interne générale/cardio/neuro privé	32
Médecine interne générale privé	22
Pédiatrie unité de soins (Onco-hématologie/ immunosupprimés)	12
Médecine interne générale	6

Tableau 12 : Répartition de la consommation de Reopro® durant l'année 2004 aux HUG

Reopro®	664
Pharmacie Secteur Production	480
Cardiologie invasive	175
Soins intensifs	8
Unité de radiologie générale	1

Tableau 13 : Répartition de la consommation de Mabthera à l'hôpital universitaire de Genève

Mabthera®	783
Service d'oncologie	309
Médecine interne générale	168
Médecine interne générale/ cardio/ neuro privé	66
Investigations ambulatoires	61
Beau séjour rhumato	35
Médecine interne générale privé	32
Unité de transplantation	19
Neurologie	16
Réhabilitation gériatrie soins palliatifs	14
Dermatologie	14
Soins intensifs de chirurgie	13
Unité de soins neurochirurgie/ neurologie/ dermato/ ORL/ chirurgie plastique et reconstruction	11
Beau séjour rééducation paraplégique	7
Unité de soins orthopédie	3
Centre de soins ambulatoires dermatologiques	3
Unité hémato-oncologie	2
Médecine service de rhumatologie	2

Forme galénique	Flacon à percer contenant 100 mg d'infliximab; lyophilisat pour un concentré pour la préparation d'une solution de perfusion (46)
Type d'anticorps monoclonal	Chimérique (47)
Mode d'action pharmacologique	Il se lie à la fois avec une grande affinité aux formes solubles et transmembranaire du TNF alpha mais pas à la lymphotoxine bêta (TNF bêta) (48)
Utilisation thérapeutique	Polyarthrite rhumatoïde / Maladie de Crohn Spondylarthrite ankylosante / rhumatisme psoriasique (46)
Toxicologie (études précliniques)	Le manque de liaison de l'infliximab sur le TNF alpha d'autres espèces que celles de l'homme et du chimpanzé a restreint la possibilité d'évaluer le profil de toxicité. Bien que des études de toxicité aient été faites avec des doses simples et répétées chez le rat, ces études ne sont pas considérées comme étant pertinentes pour garantir la sûreté chez l'humain. Un petit nombre de chimpanzés, a reçu une dose simple jusqu'à une répétition de cinq doses par jour . --> Aucune indication de toxicité n'est apparue. Cependant, compte tenu de l'incertitude concernant la conduite des expériences, ces données étaient considérées comme marginales pour l'évaluation humaine de sécurité. En raison du manque de modèles animaux appropriés, l'absence de données plus détaillées de toxicité avec l'infliximab a été considérée comme étant acceptable (49)
Conclusions générales et évaluation du bénéfice/risque	Les soucis principaux de sécurité avec ce produit sont: Infections sévères (tuberculose) / réactions relatives à l'infusion (anaphylaxie) / détérioration de problèmes cardiaques réactions hématologiques/ désordres neurologiques / augmentation du risque de malignité / conséquences à long terme d'un traitement au Remicade inconnues. (49)
Mutagenicité	Aucun test n'a mis en évidence d'activité mutagène (48) Infliximab n'a pas d'effet clastogénique ou mutagénique dans le test du micronucleus au niveau de la moëlle chez la souris. (Salmonella-Escherichia coli), respectivement et n'induit pas d'aberration chromosomique lors d'un essai sur un lymphocyte humain (50)
Carcinogénicité	Aucune évidence de carcinogénicité n'a été observée chez une souris à qui on a donné CV1q (un anticorps analogue qui inhibe la fonction du TNF alpha murin) (50)
Tératogénicité/ fertilité	Aucune donnée sur des grossesses exposées n'est disponible. En raison de son inhibition du TNF alpha, l'infliximab administré pendant la grossesse pourrait affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né. Aucune preuve de toxicité maternelle d'embryotoxicité ou de tératogénicité n'a été rapportée lors d'une étude de toxicité sur le développement conduite chez la souris utilisant un anticorps analogue qui inhibe de façon sélective l'activité fonctionnelle du TNF-alpha de la souris (48) Les effets de l'infliximab sur la fertilité ou la capacité de reproduction ne sont pas connues. Dans une étude sur ce sujet, chez une souris utilisant un anticorps anti-TNF qui inhibe de façon sélective le TNF murin, aucun affaiblissement de la fertilité n'a été observé (50)

Mesures de protection (51)	Effets d'une surexposition (51)	Mesures de premiers soins (51)
<p>Cutané: éviter le contact avec la peau. Des gants imperméables sont recommandés pour la manipulation et requis lors de déversement accidentel du produit</p>	<p>Ce médicament ne contient pas de composés dangereux</p>	<p>Yeux: se rincer l'œil immédiatement après contact pendant 15 minutes. Si une irritation persiste, consulter un médecin</p>
<p>Oculaire: éviter le contact avec les yeux. Une protection oculaire est requise en cas de renversement accidentel du produit</p>	<p>Eviter le contact direct, les aérosols, l'exposition à la poudre lyophilisée, qui peuvent produire une réaction allergique</p>	<p>Peau: nettoyer avec eau et savon. Si une irritation persiste, consulter un médecin</p>
<p>Respiratoire: recommandé en cas de déversement accidentel du produit et de dégagement</p>	<p>Yeux: Pas de risque connu; réactions allergiques lors d'expositions répétées</p>	<p>Inhalation: un suivi médical est nécessaire en cas d'une large exposition</p>
<p>Lors des contrôles de qualité à l'échelon industriel, les prélèvements d'échantillon doivent être manipulés par la suite dans des endroits fermés, avec une ventilation adéquate, réservés exclusivement à cet usage.</p>	<p>Peau: pas de risque connu. Si la peau est abîmée, le produit peut être absorbé ; réactions allergiques possibles en cas d'expositions répétées</p>	<p>Ingestion: se rincer la bouche avec de l'eau.</p>

Forme galénique	Solution pour injection: 40 mg d'adalimumab dans 0,8 ml de solution (46)
Type d'anticorps monoclonal	Humanisé (47)
Mode d'action pharmacologique	Il se lie de manière spécifique au TNF et neutralise la fonction de celui-ci en inhibant l'interaction avec les récepteurs du TNF p 55 et p 75, à la surface des cellules. L'adalimumab se fixe avec une très haute affinité et une grande spécificité au TNF alpha, mais non à la lymphotoxine (TNF bêta) (52)
Utilisation thérapeutique	Polyarthrite rhumatoïde (46)
Toxicologie (études précliniques)	Après administration i.v chez des rongeurs, les données montrent qu'une simple dose d'adalimumab semble être bien tolérée jusqu'à des doses jusqu'à 2000 fois supérieure à la dose simple. Les études chez le singe cynomolgus sont considérées plus appropriées pour l'évaluation humaine de sûreté. Des doses répétées pendant 4 semaines (32-157 mg/kg) et 39 semaines (32-215 mg/kg) ont été conduites. Globalement, pas de signe de toxicité identifié. (49)
Essais cliniques	Au cours des essais cliniques, aucune réaction allergique grave n'a été rapportée à la suite de l'injection sous-cutanée d'Humira et les réactions allergiques non graves imputables à Humira ont été peu fréquentes. (52)
Mutagénicité	Aucun potentiel mutagène n'a été détecté par le test Ames, et aucune action clastogène, ni aucun trouble de la distribution chromosomique n'a été observé par le test Micronucleus chez la souris (53)
Carcinogénicité	Aucune étude de carcinogénicité n'a été conduite avec l'adalimumab pour des raisons techniques car les modèles animaux sont inappropriés. L'adalimumab n'a pas d'effets génotoxiques et aucun changement atypique dans les tissus n'ont été observés dans une étude de 39 semaines chez les singes. Il est convenu qu'il n'y a aucune indication d'un effet carcinogène direct d'un anticorps anti- TNF alpha. Cependant, les conséquences d'une immunosuppression à long terme ne sont pas connues et un risque de faible contrôle d'une tumeur naissante ne peut être éliminé.(49)
Tératogénicité	Généralement les études sur la fertilité sont conduites chez les rongeurs. Cependant, le rat et la souris ne sont pas considérés comme étant des modèles appropriés pour l'évaluation humaine de sûreté. Aucun signe de toxicité fœtale, ni de tératogénicité n'a été observé dans une étude de toxicité du développement chez des singes femelles cynomolgus (53) Des données disponibles ont montré que la concentration de médicament à laquelle était exposé le fœtus, correspondait à 5-10% du taux de médicament dans le sérum maternel.(49) En raison de son effet inhibiteur sur le TNF alpha, l'adalimumab administré pendant la grossesse pourrait affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né. (52)

Mesures de protection (51)	Effets d'une surexposition (51)	Mesures de premiers soins (51)	Mesures spéciales pour l'élimination et le transport (51)
Aucune disposition spéciale n'est exigée dans les conditions normales d'utilisation du produit	Les risques concernant une surexposition ne sont pas connus	Contact cutané: se rincer avec de l'eau. Si des irritations persistent, ou des signes de toxicité se produisent, consulter un médecin	Les déchets doivent être incinérés
Peau: porter des gants		Yeux: se rincer les yeux avec une forte quantité d'eau. Si des irritations persistent, ou des signes de toxicité se produisent, consulter un médecin	
Yeux: une protection oculaire n'est pas requise durant l'utilisation normale du produit	La corrosivité de ce produit n'est pas déterminée	Inhalation: si des signes de toxicité apparaissent, consulter le médecin	
Respiratoire: un masque peut être utilisé quand les expositions prévues excèdent la limite acceptable. Une protection respiratoire n'est pas nécessaire pendant l'utilisation normale du produit.	Cutané: chez les animaux, il n'a été observée aucune ou une minime réaction allergique	Ingestion: si des signes de toxicité apparaissent, consulter un médecin	
	Yeux: non déterminé		
	Sensibilité: non déterminé		

Forme galénique	Concentré pour la préparation d'une solution de perfusion 10 mg/ml (46)
Type d'anticorps monoclonal	Humanisé (47)
Mode d'action pharmacologique	Il est dirigé contre la glycoprotéine CD 52, qui est exprimée principalement à la surface des lymphocytes périphériques sanguins B et T normaux et malins ainsi que des thymocytes, monocytes, et macrophages. (54)
Utilisation thérapeutique	Leucémie lymphoïde chronique (54)
Toxicologie (études précliniques)	Aucune mortalité, effets cliniques défavorables relatifs au traitement n'ont été observés après des doses simples de 0,1,1 et 3 mg/kg après perfusion i.v ou des doses simples de 1,2 et 3 mg/kg pa voie sous-cutanée. Des changements légers à modérés de la pression sanguine ont été notés chez des singes traités avec 3-30 mg/kg. A l'exception d'une femelle qui est morte à une dose de 30 mg/kg, aucun effet important sur le système cardio-vasculaire n'a été observé. Les études sur la toxicité n'ont indiqué aucune atteinte au niveau du système nerveux central, rénal et gastro-intestinal Une liaison de l'alemtuzumab a été observée sur la peau. (49)
Essais cliniques	Irritations de la peau et réactions allergique locales ou systémiques possibles. (51) La majorité des réactions relatives à la perfusion étaient légères à modérées. (49)
Mutagénicité	Aucune étude à long ou à court terme n'a été conduite pour évaluer le potentiel carcinogène (55)
Carcinogénicité	Etant donné que ce médicament n'est pas destiné à un traitement prolongé, des études sur la carcinogénicité n'ont pas été conduites
Tératogénicité/ fertilité	Des études sur la reproduction chez l'animal n'ont pas été conduites. Il n'est pas connu si ce produit affecte les capacités de reproduction (55) Le sperme porte des CD52 .In vitro, ces glycoprotéines sont agglutinées par le médicament. In vivo, il ne semble pas que les anticorps soient capables d'atteindre le sperme et aucune pathologie clinique n'a été décrite. (56) le système reproducteur est un organe cible de ce médicament (51)

Mesures de protection (51)	Mesures de premiers soins (51)	Mesures spéciales pour l'élimination et le transport (51)
<p>Yeux: Il faut porter des lunettes de protection.</p>	<p>Yeux: En cas de contact avec les yeux, rincer immédiatement avec de grandes quantités d'eau pendant au moins 15 minutes. Une attention médicale particulière doit être portée.</p>	<p>Les travailleurs devraient travailler conformément aux règlements locaux ou du pays en question pour le nettoyage des matériaux biologiques et chimiques. Les projections éventuelles doivent être absorbées avec des serviettes en papier ou d'autres dispositifs d'absorption jetables appropriés. Des dispositifs jetables supplémentaires doivent être utilisés. Tout le matériel contaminé doit être déposé dans un sac jetable en plastique résistant. Il faut faire attention aux débris de verre pour éviter de blesser le personnel ou percer le sac. Quand tout le matériel contaminé a été collecté, rincer le secteur avec de l'eau propre et utiliser de nouvelles serviettes jetables.</p>
<p>Protection respiratoire: En cas d'accident, où une grosse quantité de produit est répandu sur une surface, le manipulateur devra utiliser un masque (dans le cadre des HUG, un masque de type P3), muni d'un filtre HEPA, afin de ne pas inhaler les fines particules, les poussières et les vapeurs.</p>	<p>Peau: En cas de contact avec la peau, rincer avec de l'eau et du savon et enlever immédiatement le vêtement contaminé. Une attention médicale particulière doit être apportée.</p>	<p>Une fois que ces mesures sont prises, placer tout le matériel contaminé dans un endroit propre et approprié, afin de les jeter dans une poubelle "BIOHAZARD". Les mains doivent être entièrement lavées avec du savon et de l'eau.</p>
<p>Protection cutanée: Utiliser des gants en latex et des vêtements de protection appropriés lors de la manipulation et de l'utilisation. Ne pas manipuler ce produit en cas de blessure, coupure ou sur une zone douloureuse, endolorie.</p>	<p>Ingestion: Le MabCampath est une protéine, une ingestion orale devrait avoir pour conséquence une digestion et une inactivation de cette protéine. Contacter un médecin ou un responsable du centre du poison assez rapidement.</p>	

Mesures de protection (51)	Mesures de premiers soins (51)	Mesures spéciales pour l'élimination et le transport (51)
Lors des contrôles de qualité à l'échelon industriel, les prélèvements d'échantillons doivent être manipulés par la suite dans des endroits fermés, avec une ventilation adéquate, réservés exclusivement à cet usage.		

Forme galénique	Concentré pour la préparation d'une solution de perfusion flacon pour injection 100 mg/10 ml et 500 mg/50 ml. (46)
Type d'anticorps monoclonal	Chimérique (47)
Mode d'action pharmacologique	Il se lie de façon spécifique à l'antigène transmembranaire CD20 des lymphocytes B matures et des pré-lymphocytes B, entraînant une lyse de ceux-ci (46)
Utilisation thérapeutique	Lymphomes folliculaires de stade III-IV (46)
Toxicologie (études précliniques)	Il a été démontré que le rituximab se lie de façon très spécifique à l'antigène CD20 des lymphocytes B. Aucun autre effet que celui attendu pharmacologiquement (déplétion des lymphocytes B dans le sang périphérique et dans le tissu lymphatique) n'a été observé dans les études de toxicité. Le rituximab n'a montré aucune toxicité intrinsèque en simple injection intra-péritonéale à des souris (108 mg/kg) et à des cochons guinéens (66 mg/kg). Mais ces résultats ne sont pas considérés comme étant suffisamment instructifs pour garantir la sécurité du médicament. Les principaux effets secondaires attendus étaient une déplétion dose- dépendante des lymphocytes B (49)
Conclusion générale et évaluation du bénéfice/risques	De sérieuses et de fatales réactions relatives à la perfusion rapportées après la commercialisation du Produit (bronchospasme, dyspnées) De sévères désordres au niveau de la peau ont été rapportés après la commercialisation de ce produit. (pemphigus, nécroses épidermiques, dermatite lichenoïde, lichen plan) Le profil de sécurité de ce médicament semble être favorable.(49)
Mutagénicité	Des études à long terme pour déterminer le pouvoir mutagène n'ont pas été conduites jusqu'ici. De sévères réactions mucocutanées ont été associées avec la thérapie au rituximab, y compris des pemphigus, désordre rare tendant à indiquer le potentiel de malignité intrinsèque. (57)
Carcinogénicité	Des études à long terme pour déterminer le pouvoir carcinogène n'ont pas été conduites jusqu'ici (57)
Tératogénicité/fertilité	Des études sur la reproduction n'ont pas été conduites et il n'est pas connu si ce médicament peut entraîner des risques de malformations au niveau du fœtus. De même, des études n'ont pas été conduites pour déterminer si le rituximab affecte ou non la fertilité. (57) Des études sur le développement embryo-fœtale ont été conduites chez le singe cynomolgus. Diverses doses de rituximab ont été administrées durant la période d'organogénèse. Divers paramètres ont été contrôlés (poids corporel du fœtus et du placenta, consommation alimentaire, hématologie, viabilité du fœtus, observation des organes, des tissus, examen du squelette. Les résultats n'ont montré aucun effet négatif sur les paramètres mesurés (à l'exception de l'effet attendu, à savoir une déplétion en lymphocytes B. Le rituximab ne semble pas avoir d'effets négatifs sur le développement embryo-fœtal chez le singe cynomolgus. (58)

Mesures de protection (51)	Effets d'une surexposition (51)	Mesures de premiers soins (51)	Mesures spéciales pour l'élimination et le transport (51)
<p>L'utilisation de gants, blouse, lunettes, sont toujours recommandées quand on travaille avec ce produit, quand il y a une fuite du produit du récipient, quand il y a un déversement accidentel du produit.</p>	<p>Ce produit peut être irritant pour les yeux, le système respiratoire et la peau</p>	<p>Yeux: se rincer l'œil immédiatement après contact pendant 15 minutes.</p>	<p>Elimination: Le matériel doit être brûlé dans un incinérateur chimique</p>
	<p>Ce produit n'est pas facilement absorbé par la peau</p>	<p>Peau: nettoyer avec d'eau et du savon.</p>	<p>Les objets souillés durant le nettoyage d'une éclaboussure par exemple devraient être disposées conformément aux directives sur les déchets pharmaceutiques.</p>
		<p>Inhalation: un suivi médical est nécessaire en cas d'une large exposition</p> <p>Ingestion: se rincer la bouche avec de l'eau.</p>	<p>Transport: aucune donnée disponible</p>

Forme galénique	Flacon de poudre lyophilisé (50 mg ou 100 mg) et solvant de reconstitution (1ml) (46)
Type d'anticorps monoclonal	Humanisé (47)
Mode d'action pharmacologique	Se fixe sur une protéine du virus respiratoire humain (VRS). Blocage de la pénétration du virus dans les cellules et donc blocage de l'infection. (59)
Utilisation thérapeutiques	Prévention des infections respiratoires basses dues au virus respiratoire syncytial (VRS) (59)
Toxicologie (études précliniques)	Une étude de toxicité sur une simple dose a été réalisée sur une espèce de rat en injection intraveineuse, incluant l'évaluation des signes cliniques, le changement de poids, la consommation de nourriture, l'hématologie, l'ophtalmoscopie, les pathologies cliniques et anatomiques. Aucune indication de toxicité n'a été démontrée jusqu'à 14 jours après l'injection . Des études avec des doses répétées n'ont pas été conduites. (49)
Conclusion générale et évaluation du bénéfice/risque	Des données sur la sécurité du médicament démontrent que le palivizumab à des doses de 15 mg/kg IM est sûr et bien toléré. (49)
Mutagénicité	Des études n'ont pas été conduites (60)
Carcinogénicité	Des études n'ont pas été conduites (60)
Téatogénicité/ fertilité	Des études sur la reproduction n'ont pas été menées, il n'est donc pas connu si ce médicament Peut provoquer des atteintes au niveau fœtal. (60)

Forme galénique	Concentré pour la préparation d'une solution de perfusion. 1 flacon pour injection contient 25 mg (46)
Type d'anticorps monoclonal	Humanisé (47)
Mode d'action pharmacologique	Il agit comme antagoniste du récepteur à l'interleukine-2 en se liant de façon hautement spécifique à la sous unité alpha (Tac), du complexe récepteur de haute affinité de l'IL-2 (IL-2R alpha) ce qui a pour conséquence une inhibition de la liaison et de l'activité biologique de l'IL-2. (46)
Utilisation thérapeutique	Prévention du rejet de greffe après une transplantation rénale (46)
Toxicologie (études précliniques)	Des études de toxicité sur des simples doses chez des souris et des lapins n'ont révélé aucun effet toxique. Dans une étude de toxicocinétique chez des singes cynomolgus recevant 1,5; 5; 15 mg/kg de daclizumab pendant 28 jours, 3 animaux sont morts, dont deux à la suite d'une inflammation pulmonaire probablement due à une pneumonie. Les seules anomalies trouvées étaient une diminution du nombre de plaquettes et de leucocytes et une augmentation de glucose dans le sérum chez les mâles. (49)
Conclusion générale et évaluation du bénéfice /risque	Des complications peuvent survenir à la suite de l'immunosuppression provoquée par le daclizumab. Les données ont démontré un bon profil de sécurité du Zenapax durant les 3 années de suivi. (49) Zenapax n'a apparemment pas de toxicité (61)
Mutagénicité	Daclizumab n'a révélé aucun pouvoir mutagène ou clastogénique dans deux essais standards in vitro (Ames mutagenicity assay et V79 Genotoxicity assay) (61)
Carcinogénicité	Le Zenapax ne semble pas provoquer de risque de carcinogénicité (61)
Tératogénicité /fertilité	Des études sur la reproduction chez les animaux n'ont pas été conduites. Il n'est pas connu si le Zenapax peut provoquer des atteintes foetales quand il est administré à la femme enceinte. Il n'est pas connu non plus si les capacités de reproduction sont altérées. (61)

Mesures de protection (51)	Mesures de premiers soins (51)	Dispositions à prendre en cas de renversement accidentel du produit (51)	Mesures spéciales pour l'élimination et le transport (51)
Cutané: gants de protection	Contact cutané: enlever immédiatement les vêtements contaminés et nettoyer la partie concernée abondamment avec de l'eau	Le personnel doit assurer une protection personnelle adéquate et une ventilation appropriée.	Les résidus perdus sont incinérés dans une installation qualifiée; Il faut observer les règlements locaux ou nationaux concernant les dispositions sur les résidus
Yeux: lunettes de protection	Contact oculaire: rincer complètement avec de l'eau, et demander un avis médical	Absorber le liquide renversé avec le matériel absorbant d'usage.	Emballage souillé: les récipients vides doivent être triplement rincés avant l'élimination, le recyclage ou la réutilisation
Corps: Vêtements de protection	Inhalation: se mettre à l'air frais et demander un avis médical	Mettre le matériel absorbant usagé dans une caisse appropriée, ouverte et marquée	
Respiratoire: une protection respiratoire est recommandée pour minimiser l'exposition Une protection respiratoire n'est pas nécessaire durant les opérations normales. En cas de formations intenses des aérosols, utiliser un masque.	Ingestion: consulter un médecin	Recouvrir la caisse et la mettre dans un endroit approprié en sécurité.	

Forme galénique	Solution injectable ampoule à 10 mg / 5 ml et 40 mg / 20 ml
Type d'anticorps monoclonal	Chimérique (47)
Mode d'action pharmacologique	Il est dirigé directement contre le GPIIb/GPIIIa qui est localisé à la surface des plaquettes sanguines impliquées dans le phénomène d'agrégation plaquettaire. Il en résulte une inhibition de l'interaction entre les plaquettes et le fibrinogène (46)
Utilisation thérapeutique	Intervention coronaire percutanée/Angor instable (62)
Données précliniques et cliniques	Aucune donnée trouvée. Document non trouvé dans la fiche d'enregistrement du médicament (49)
Conclusion générale et évaluation du bénéfice /risque	Le risque essentiel de ce médicament pour le patient est l'hémorragie et une thrombocytopénie (49)
Mutagénicité	Des tests reconnus tels que micronucleus test, n'ont montré aucune activité mutagène (63)
Tératogénicité/ fertilité	Des études à long terme pour évaluer le potentiel carcinogène chez l'homme n'ont pas été réalisés (63)
	Des études sur les animaux n'ont pas été conduites. L'innocuité de ce médicament sur le fœtus n'a pas été démontrée (63) Des études à long terme visant à évaluer les effets sur la fertilité des mâles ou des femelles n'ont pas été effectuées. Les études de toxicité aiguës et subaiguës chez les macaques cynomolgus et rhésus n'ont révélé aucune évidence suggérant des modifications histopathologiques au niveau des organes reproducteurs mâles et femelles (63)

Mesures de protection (51)	Effets d'une surexposition (51)	Mesures de premiers soins (51)	Mesures spéciales pour l'élimination et le transport (51)
Le contact cutané doit être évité, il faut porter des gants.	Etant donné que la protéine FAB est une immunoglobuline chimérique, il pourrait y avoir une possibilité à long terme d'avoir une allergie aux protéines de souris par contact avec le matériel, avec les yeux, la peau, par inhalation en cas d'exposition répétées.	Yeux: se rincer l'œil immédiatement après contact pendant 15 minutes.	Les déchets sont traités de la même façon que les autres médicaments. Il n'y a pas de disposition spéciale.
Eviter le contact avec les yeux; une protection oculaire est recommandée pour nettoyer un produit renversé	Yeux: Pas de risque connu.	Peau: nettoyer avec d'eau et du savon.	
Une protection respiratoire est recommandée en cas d'une forte quantité de produit renversé	Peau: Pas de risque connu sur une peau intact, ou sur une peau abîmée ou en cas de coupure.	Inhalation: un suivi médical est nécessaire en cas d'une large exposition	Au niveau américain, le transport n'est pas réglementé d'une façon différente des autres médicaments.
Les contrôles en cours de fabrication, ou d'emballage devraient être effectués de telle sorte que l'exposition du personnel à ce matériel soit minimisé	Inhalation: Pas de risque connu Oral: n'est pas considéré comme étant actif par voie orale	Ingestion: se rincer la bouche avec de l'eau.	

Forme galénique	Poudre et solvant pour la préparation d'une solution injectable. 1 flacon de poudre contient 125 mg d'efalizumab. La reconstitution avec le solvant permet d'obtenir une solution contenant 100 mg d'efalizumab /ml (46)
Type d'anticorps monoclonal	Humanisé (47)
Mode d'action pharmacologique	Efalizumab se lie spécifiquement au CD11a humain, la sous unité alpha de la fonction antigen-1 (Lfa-1) des leucocytes, ce qui a comme conséquence une expression diminuée à la surface des cellules de CD11 et une réduction de l'interaction de Lfa-1 avec Icam-1, "l'adhérence intercellulaire molécule-1". En effet, l'interaction entre Lfa-1 et Icam-1 contribue à l'activation des lymphocytes T, l'adhérence des lymphocytes T aux cellules endothéliales et à la migration des lymphocytes T aux emplacements de l'inflammation qui jouent un rôle dans la pathophysiologie du psoriasis chronique en plaque (46)
Utilisation thérapeutique	Forme modérée à sévère de psoriasis en plaque (46)
Toxicologie (études précliniques)	Après administration à une souris femelle, on a pu donner jusqu'à une dose de 50 mg/kg. Le seul effet observé était une augmentation du nombre de globules blancs. Après administration de plusieurs doses, une augmentation du nombre de globules blancs, de lymphocytes, d'éosinophiles, de neutrophiles et de monocytes a été observé dans le sang, ainsi qu'une augmentation de la taille de la rate et un changement histologique. Dans les études de toxicologie, l'efalizumab était généralement bien toléré jusqu'à 26 semaines à la dose maximale de 40 mg/kg/semaine (IV) chez un primate non humain et à des doses jusqu'à 30 mg/kg/semaine chez la souris respectivement.(49)
Discussion de la sûreté clinique	C'est un médicament qui apparaît comme étant sûr et bien toléré dans des études cliniques relativement courtes. Il n'y a aucune évidence de déplétion en lymphocytes ou de toxicité significative clinique affectant la moelle osseuse, le foie, le rein ou d'autres organes. Il n'y a pas d'augmentation dans l'incidence d'infections sérieuses ou de malignités non cutanées dans ces études à court terme. L'exposition globale a concerné jusqu'à 2500 patients par année. Efalizumab apparaît comme étant sûr et bien toléré.(49)
Mutagénicité	Aucune étude de génotoxicité n'a été faite (49)

Carcinogénicité	<p>Une étude a été réalisée chez des souris durant 26 semaines. Aucune évidence de carcinogénicité n'a été observée. En raison de la durée assez courte de l'étude, les résultats devraient être interprétés avec précaution (49)</p>
Tératogénicité/ fertilité	<p>Des études de toxicité sur la fertilité et la reproduction ont été conduites chez la souris. Aucun effet notable n'a été noté sur le poids du fœtus Ces études n'ont pas révélé d'incidence sur la fertilité, la motilité du sperme ou la qualité du sperme chez les mâles. Elles n'ont pas révélé de changement sur le gain du poids le cycle oestrogénique chez la mère et l'implantation, la viabilité de l'embryon (65)</p>

Forme galénique	Des doses de 15 ml contiennent 300 mg de natalizumab (66)
Type d'anticorps monoclonal	Humanisé (47)
Mode d'action pharmacologique	C'est un anticorps monoclonal qui appartient à une classe particulière de médicaments; les inhibiteurs de molécules d'adhérence sélective (SAM). Le natalizumab se lie de manière spécifique à une molécule d'adhérence à la surface des cellules immunes, l'alpha-4 intégrine. En se liant à l'alpha-4 intégrine, le natalizumab peut empêcher les cellules immunes de quitter la circulation sanguine pour passer dans les tissus enflammés des intestins dans le cas de la maladie de Crohn, ou dans les tissus cérébraux, dans le cas de la sclérose en plaque (67)
Utilisation thérapeutique	Maladie de Crohn / sclérose en plaque (67)
Essais cliniques	Ce médicament a été associé à des réactions d'hypersensibilité y compris des réactions sévères de type anaphylaxie, avec une fréquence de moins de 1%. Ces réactions surviennent en général 2 heures après le début de la perfusion. La sécurité et l'efficacité d'un traitement avec le Tysabri n'est pas connu au delà d'une année (51)
Mutagenicité	Aucune mutation ou cassure de fragments de chromosomes n'a été observé dans les essais (51)
Carcinogénicité	Le natalizumab ne montre aucun effet dans des essais in vitro sur la prolifération, la cytotoxicité de l'alpha-4 integrin positive tumor. Des études sur des souris avec deux "alpha-4 integrin positives Tumor" (leucémie, myélome) ne démontrent aucune augmentation dans la croissance de la tumeur ou de métastases résultant du traitement par le natalizumab (51)
Tératogénicité/fertilité	Des études ont été faites sur des cochons guinéens femelles; Une diminution de la fertilité a été observée à des doses élevées de médicament. Une diminution du taux de grossesse a été observée pour des concentrations élevées de médicament. Ce médicament ne semble pas affecter la fertilité du mâle. Des études sur la reproduction chez le singe et des cochons guinéens à des doses supérieures à 30 mg/kg ont montré qu'il n'y avait pas d'effet significatif de tératogénicité. Dans une étude où des cochons guinéens femelles ont été exposées au natalizumab pendant le deuxième trimestre de la grossesse, une réduction modeste du taux de survie du nouveau né a été observée. Des études ont montré aussi une augmentation du nombre d'avortements spontanés chez l'animal. Le natalizumab passe au travers de la barrière placentaire. Ce passage provoque des changements chez le fœtus (légère anémie, réduction du nombre de plaquettes, augmentation du poids de la rate, réduction du poids du foie et du thymus) (51)

Forme galénique	Poudre lyophilisée contenant 5 mg de principe actif (68)
Type d'anticorps monoclonal	Humanisé (47)
Mode d'action pharmacologique	Le complexe gemtuzumab-ozogamicin-calicheamicin se lie à l'antigène de surface CD33 des cellules leucémiques myéloïdes. Le complexe pénètre la cellule, la calicheamicin est ensuite libérée dans les lysosomes des cellules myéloïdes et se lie à l'ADN, conduisant à une cassure de l'ADN suivie d'une apoptose cellulaire. (69)
Utilisation thérapeutique	Leucémie myéloïde aiguë réfractaire (69)
Discussion de la sûreté clinique	Des réactions d'hypersensibilité, incluant des anaphylaxies, des réactions liées à la perfusion et évènements pulmonaires ont été reportés. Il a été démontré aussi que les sujets qui ont un taux de leucocytes bas dans le sang auront plus de risques de développer des symptômes pulmonaires . Ces problèmes pulmonaires interviennent en général à la suite d'une réaction liée à l'infusion. Des réactions d'hépatotoxicité ont été rapportées avec l'utilisation du Mylotarg.(70)
Mutagénicité	Dans le Micronucleus test chez la souris, une activité clastogénique a été démontrée in vivo à tous les dosages administrés en I.V. Cette activité clastogénique est due à la calicheamicin qui est connue pour causer des cassures au niveau de l'ADN. (71)
Carcinogénicité	Pas d'études à long terme pour évaluer le potentiel carcinogène chez les animaux disponibles (70)
Tératogénicité/ fertilité	Ce produit peut provoquer des atteintes foetales. La tératogénicité a été démontrée chez l'animal. Des études ont été conduites chez les rats. Des anomalies morphologiques significatives ont été observées, telles que des malformations digitales, une absence d'aorte, une anomalie au niveau des os longs, des omoplates difformes.(51)

Mesures de protection (51)	Mesures de premiers soins (51)	Mesures spéciales pour l'élimination et le transport (51)
<p>Ventilation: Manipuler le produit dans des systèmes fermés ou dans un local ventilé qui permet le contrôle des particules et des poussières.</p>	<p>Inhalation: Se placer dans un environnement où l'air est frais. Si aucune respiration n'est observée, donner une respiration artificielle. Si la respiration est difficile, donner de l'oxygène. Contacter un médecin au plus vite.</p>	<p>Dispositions recommandées: l'incinération à un service autorisé est recommandée.</p>
<p>Protection respiratoire: Quand les dispositifs mis en place ne sont pas suffisants pour contenir les poussières ou les particules, il faut porter un masque approuvé d'épuration de l'air.</p>	<p>Ingestion: Ne pas provoquer volontairement le vomissement de la substance. Contacter un médecin au plus vite.</p>	<p>Informations sur le transport: Pas réglementé</p>
<p>Gants de protection: des gants en caoutchouc doivent être portés pour éviter le contact avec la peau.</p>	<p>Peau: Laver soigneusement avec du savon et de l'eau courante fraîche. Oter immédiatement les vêtements contaminés. Ceux-ci doivent être nettoyés avant la prochaine réutilisation. Contacter un médecin si une irritation se produit.</p>	

Mesures de protection (51)	Mesures de premiers soins (51)	Mesures spéciales pour l'élimination et le transport (51)
<p>Protection oculaire: L'emploi de lunettes est requis.</p>	<p>Yeux: Immédiatement rincer l'œil avec une abondante quantité d'eau fraîche à une basse pression pendant au moins 20 minutes. Si une irritation se produit, contacter immédiatement un médecin.</p>	
<p>Autres: réduire au minimum les manipulations. Maintenir les récipients fermés quand ils ne sont pas utilisés. Se nettoyer les mains, le visage et les régions exposées avant de prendre des pauses ou avant de manger.</p>	<p>Etapes à respecter en cas de déversement accidentel du produit. Porter l'équipement de protection approprié. décontaminer la surface de travail les équipements et les dégâts par une solution à 3% d' hypochlorure de sodium. Mouiller les surfaces à décontaminer avec le mélange préparé. Laisser reposer pendant 15 minutes. Essuyer les surfaces et rincer avec de l'eau propre. Stérilisation à l'autoclave à 128°C pendant au moins deux heures peut être utilisé comme une procédure alternative de décontamination.</p>	

Forme galénique	Flacon ampoule de substance lyophilisée à 20 mg avec une solution de dilution pour l'administration I.V (46)
Type d'anticorps monoclonal	Chimérique (47)
Mode d'action pharmacologique	Il bloque de manière spécifique la chaîne alpha du récepteur à l'interleukine 2, spécifique pour la liaison de celle-ci à la surface du lymphocyte T. Ce qui a pour conséquence d'inhiber l'activation des lymphocytes médié par l'IL 2 qui joue un rôle central dans la réaction immunitaire cellulaire intervenant dans le mécanisme de rejet de greffe. (72)
Utilisation thérapeutique	Prévention du rejet de greffe après transplantation rénale (46)
Toxicologie (études précliniques)	Plusieurs résultats d'études de toxicité avec des doses répétées chez des singes rhésus n'ont indiqué aucun effet toxique jusqu'à une dose maximale de 5 mg/kg. Aucune mortalité, ni de signes apparents de toxicité n'ont été révélés. Aucun effet relatif à la drogue, tel que le poids, des anomalies au niveau du système hématologique, ophtalmiques, ou au niveau de l'électrocardiogramme n'ont été observés.(49)
Essais cliniques	Lors de l'utilisation clinique normale, aucune réaction d'hypersensibilité n'a été observée. (49) Le Simulect n'a pas augmenté l'incidence d'effets indésirables sévères. (49) Aucun signe de toxicité sur des organes particuliers, de réaction d'hypersensibilité, d'effet cardio-vasculaire ou d'effet sur le système lymphatique n'a été mis en évidence. (72)
Mutagénicité	Des résultats négatifs ont été obtenus dans le test de mutation d'Ames et le test d'aberration chromosomique avec le V79 hamster chinois. Les résultats obtenus n'ont montré aucune évidence de potentiel mutagène ou clastogène. (72)
Carcinogénicité	Le potentiel carcinogène n'a pas été évalué. (49)
Tératogénicité/ fertilité	Des études ont été faites sur les singes Cynomolgus, à faibles doses, les variabilités pharmacocinétiques interindividuelles sont suffisamment fortes pour qu'on puisse avoir un problème d'interprétation; ces différences s'atténuent avec de fortes doses, ce qui fait que l'embryotoxicité avec cette substance est interprétable à haute dose. A hautes doses, le fœtus étant exposé au basiliximab, il n'a pas été indiqué d'impact sur le fœtus, après administration I.V. (49) Aux différentes doses utilisées, le traitement n'a eu aucune aucun effet sur le poids et la taille du fœtus, ni sur le poids du placenta et des différents organes fœtaux. De même, aucune anomalie externe, viscérale ou du squelette relative au traitement n'a été observé chez le fœtus. Le seul danger pour le fœtus est l' action immunosuppressive du basiliximab. (72)

Mesures de protection (51)	Mesures de premiers soins (51)	Autres (51)
Yeux: non requis dans des conditions normales d'administration thérapeutique et d'utilisation	Contact oculaire: rincer avec de l'eau courante pendant 15 minutes en gardant bien la paupière ouverte.	En cas de renversement du produit ou de cassure de matériel: utiliser un équipement approprié. Nettoyer et contenir le matériel renversé. Eviter la contamination des égouts et des voies d'eau.
Peau: non requis dans des conditions normales d'administration thérapeutique et d'utilisation	Contact cutané: nettoyer la partie touchée avec de l'eau et du savon	Déchets: toutes les pertes doivent être disposées en accord avec les directives locales, fédérales et du pays et des réglementations.
Respiratoire: non requis dans des conditions normales d'administration thérapeutique et d'utilisation	Inhalation: aucun traitement spécifique n'est nécessaire car ce produit n'est pas susceptible d'être dangereux par inhalation.	
Conditions de ventilation: non requis dans des conditions normales d'administration thérapeutique et d'utilisation	Ingestion: provoquer immédiatement le vomissement si la personne est consciente.	

Forme galénique	Ampoule qui contient 5 mg de principe actif (46)
Type d'anticorps monoclonal	Murin (47)
Mode d'action pharmacologique	Il interagit avec la glycoprotéine du complexe CD3 du lymphocyte T mature humain La liaison du complexe CD3 provoque tout d'abord une activation préliminaire entraînant la libération de cytokines; ensuite, l'orthoclone OKT3 supprime la fonction des lymphocytes T auxiliaires/ suppresseurs, ainsi que celles des cellules T cytotoxiques (46)
Utilisation thérapeutique	Dans le traitement des crises de rejet réfractaire aux corticostéroïdes après transplantation rénale, hépatique ou cardiaque. (46)
Mutagénicité	Aucune donnée disponible
Carcinogénicité	Aucune donnée disponible
Tératogénicité/ fertilité	Les femmes enceintes et les femmes qui allaitent doivent éviter l'exposition à ce produit (51)

Mesures de protection (51)	Effets d'une surexposition (51)	Mesures de premiers soins (51)	Mesures spéciales pour l'élimination et le transport (51)
Pas de donnée disponible	Les effets potentiels sur la peau, les yeux l'inhalation ou l'ingestion ne sont pas connus	Peau: nettoyer avec de l'eau et du savon. Consulter un médecin si des symptômes apparaissent	Informations sur l'écologie: pas de donnée disponible
		Yeux: immédiatement rincer l'œil avec beaucoup d'eau pendant 15 minutes. Porter une attention médicale particulière si une irritation persiste.	
		Ingestion: consulter un médecin	
		Inhalation: se placer à l'air frais et consulter un médecin	Informations sur le transport: pas de donnée disponible

Forme galénique	Solution pour perfusion 100 mg/50 ml (46)
Type d'anticorps monoclonal	Chimérique (47)
Mode d'action pharmacologique	Il est dirigé contre le récepteur épidermique du facteur de croissance. (EGFR). Des études in vitro, ainsi que des études in vivo, ont confirmé le rôle de la transmission du signal par le récepteur EGFR dans le développement de la malignité de certaines affections tumorales (46)
Utilisation thérapeutique	Dans le traitement d'un cancer colo-rectal exprimant l'EGFR, avec métastases (46)
Toxicologie (études précliniques)	<p>Une étude simple de pharmacologie, à dose unique a été conduite pour évaluer les effets cardiovasculaires et respiratoires après administration de 0; 9,84 mg/kg; 31 et 98,4 mg/kg de cetuximab chez le singe Cynomolgus. La plus haute dose a été choisie de manière à ce qu'elle soit 10 fois plus élevée que la dose humaine thérapeutique. Pour la plus haute dose de cetuximab, il n'a pas été obtenu de changements notables dans les paramètres cardiovasculaires examinés.</p> <p>Une étude a aussi été menée à doses répétées durant 39 semaines.</p> <p>Aucun effet du cetuximab sur le système cardiovasculaire et le système respiratoire n'a été observé.</p> <p>Les résultats cliniques et d'autopsie ont indiqué que la peau était le premier organe cible avec des effets doses-dépendants. De sévères réactions cutanées ont été observées.</p> <p>Des doses de 300 mg/kg chez la souris et 200 mg/kg chez le rat, n'ont révélé aucun effet significatif de toxicité, relatifs au poids corporel ou aux paramètres sanguins.</p> <p>(49)</p>
Etudes cliniques	<p>Les réactions qui se sont produites sont dues essentiellement à des réactions liées à la perfusion. Des réactions au niveau de la peau se sont produites (rash d'acné),</p> <p>L'acné se localise surtout au niveau du visage, de la poitrine, du dos et</p>
Mutagénicité	<p>occasionnellement au niveau des extrémités et est caractérisé par de multiples lésions folliculaires ou des lésions d'aspect pustuleux (51)</p> <p>In vitro, des investigations de génotoxicité utilisant Salmonella typhi et E.coli n'ont révélé aucun signe mutagène du cetuximab.</p> <p>Dans un essai in vivo cytogénétique, (Micronucleus test chez les rats mâles Wistar), le cetuximab ne s'est pas révélé génotoxique. Ces résultats sont</p>

	considérés comme limites, étant donné le manque d'immunoréactivité du cetuximab avec des tissus provenant de rats. (49)
Carcinogénicité	Aucune étude n'a été conduite. (49)
Tératogénicité/fertilité	<p>Aucune étude de toxicité sur la reproduction et le développement n'a été conduite.</p> <p>Une étude de toxicité à doses répétées chez le singe Cynomolgus pendant 39 semaines a révélé des modifications au niveau du cycle menstruel, chez les femelles traitées au rituximab, telles qu'une augmentation de l'incidence d'irrégularités des cycles ou l'absence de cycle. Cependant, comme les cycles précédents avant le traitement n'ont pas été évalués, ces résultats ne peuvent pas être confirmés.</p> <p>Des analyses de sperme et de testostérone n'ont pas montré de toxicité. Des examens histologiques des organes du système reproducteur chez le mâle et la femelle traités au rituximab n'ont révélé aucune anomalie attribuable au cetuximab. (49)</p>

Mesures de protection (51)	Effets d'une surexposition (51)	Mesures de premiers soins (51)	Mesures spéciales pour l'élimination et le transport (51)
<p>Eviter le contact avec les yeux, le contact avec la peau, l'inhalation et l'ingestion. Manipuler avec un soin approprié pour minimiser l'exposition.</p>	<p>Ce produit n'a pas été entièrement bien caractérisé. Il n'y a peu ou aucune donnée sur la toxicité de ce matériel. Il a été démontré qu'il pouvait provoquer des rashes cutanés d'acnés et des réactions d'allergie aiguës ou des réactions d'hypersensibilité en administration intra veineuse dans les études cliniques. L'acné se localise surtout au niveau du visage, de la poitrine, du dos et occasionnellement localisé au niveau des extrémités et est caractérisé par de multiples lésions folliculaires ou des lésions d'aspect pustuleux.</p>	<p>Yeux: Immédiatement rincer l'œil avec de l'eau courante pendant au moins 15 minutes en gardant l'œil bien ouvert pendant le rinçage. De l'eau froide peut être utilisée. Consulter un médecin</p>	<p>Précautions par rapport à l'environnement: ATTENTION!! Cette substance n'est pas complètement caractérisée! Il est prudent de minimiser le relâchement de ce matériel dans l'environnement.</p>
<p>Cutané: porter des gants de protection imperméables. Procéder avec attention lors du retrait des gants pour éviter tout contact avec la peau.</p>	<p>Dans des essais cliniques, des réactions sévères d'hypersensibilité (incluant des réactions anaphylactiques) caractérisées par un début rapide d'obstruction des voies aériennes (bronchospasme, enrouement), urticaire, hypotension, ont été observées chez des patients qui étaient traités par voie i.v</p>	<p>Peau: nettoyer avec un savon non-abrasif et de l'eau. De l'eau froide peut être utilisée. Consulter un médecin</p>	

Mesures de protection (51)	Effets d'une surexposition (51)	Mesures de premiers soins (51)	
<p>Protection de la peau: cela dépend de la production de poussières ou de gouttelettes avec le produit. Porter une blouse de protection ou une combinaison quand les quantités de produit à manipuler sont inférieures à 1 kilo. Quand les quantités à manipuler sont supérieures à 1 kilo, porter une combinaison et des chaussures de protection.</p>	<p>Manipuler ce produit avec soin pour minimiser l'exposition car les effets chroniques sur la santé ne sont pas évalués</p>	<p>Inhalation: évacuer la victime dans un secteur sûr si possible. Détacher tous les vêtements qui peuvent la serrer. De l'oxygène peut être administré si la respiration est difficile. Avertissement: il peut être dangereux de faire du bouche à bouche . Aller consulter un médecin.</p>	
<p>Oculaire: porter des lunettes de protection</p>		<p>Ingestion: consulter un médecin immédiatement. Il est possible d'induire le vomissement si la personne est consciente.</p>	
<p>Respiratoire: quand les contrôles technologiques ne sont pas suffisants, pour vérifier le degré d'exposition, porter un masque éventuellement muni d'un filtre HEPA</p>			
<p>Bien se nettoyer les mains après la manipulation des composés et avant de manger, fumer, aller aux toilettes, et à la fin de la journée.</p>			

<p>Mesures de protection (51)</p>			
<p>En cas d'accident, porter des vêtements de protection, des gants, des lunettes et une protection faciale. Des chaussures de protection sont conseillées. Un masque, (éventuellement avec un filtre HEPA) doit être utilisé. Absorber la solution avec un matériel inerte, et éliminer les déchets dans des poubelles appropriées. Terminer en nettoyant complètement la surface avec de l'eau et du détergent, en accord avec les règlements locaux et régionaux.</p>			
<p>Bien nettoyer tout le matériel et se laver les mains après les manipulations.</p>			
<p>Des aires spécifiques devraient être désignées et réservées pour les personnes qui sont formées et qualifiées à travailler avec ce matériel. Stocker le matériel dans des containers rigides.</p>			

Forme galénique	Poudre et solvant pour la fabrication d'un concentré pour une solution à perfuser 1 flacon ampoule pour injection unique contient 150 mg de trastuzumab et 1 flacon pour injection multiple contient 440 mg de trastuzumab. (46)
Type d'anticorps monoclonal	Humanisé (47)
Mode d'action pharmacologique	Il reconnaît et bloque spécifiquement les cellules cancéreuses qui surexpriment en surface les récepteurs HER2, empêchant ainsi les facteurs de croissance de se lier aux récepteurs HER2. La liaison spécifique de l'anticorps à la partie extérieure du récepteur HER2 provoque une dérégulation de l'effet signal. Cela inhibe la transmission des signaux de croissance aux noyaux cellulaires, provoquant la destruction des cellules cancéreuses par le système immunitaire (73)
Utilisation thérapeutique	Cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2 (46)
Toxicologie (études précliniques)	Des études à des doses simples ont été conduites chez la souris et chez des singes rhesus en administrant des doses de 0; 9,4; 47;et 94 mg/kg, et des doses de 0; 4,7;23,5; et 47 mg/kg respectivement. L'absence de toxicité des différentes préparations a été mesurée grâce à différents paramètres standards tels que la consommation de nourriture, le poids, la formation d'anticorps et des examinations micro / macroscopiques des tissus et organes. Aucun effet de toxicité n'a été démontré. Des études à des doses répétées ont été conduites durant 4 semaines chez le singe rhesus et 12 et 26 semaines chez le singe Cynomolgus. Dans ces 3 études, la seule observation a été une réaction au lieu de l'injection. (49)
Etudes cliniques	Le principal effet était une certaine cardiotoxicité de l'Herceptin, et des réactions relatives à l'infusion incluant des réactions d'hypersensitivité, des anaphylaxies fatales et événements pulmonaires incluant des syndromes de détresses respiratoires et des morts. (49)
Mutagénicité	Afin de déceler des mutations génétiques, divers tests de mutations ont été réalisés sur des bactéries (Salmonella typhimurium et E.coli) (test d'ames) in vitro. Le test in vivo était le mouse Micronucleus assay. Tous les tests se sont révélés négatifs. (73)
Carcinogénicité	Compte tenu du domaine d'indication et de la structure du trastuzumab, la réalisation d'études de carcinogénicité n'a pas été jugée déterminante (73)
Tératogénicité/ fertilité	En raison du manque d'espèces convenables utilisées normalement pour ce test, des études ont été faites sur le singe Cynomolgus. Aucun effet sur le cycle menstruel, ni sur une toxicité maternelle, une embryotoxicité ou une tératogénicité n'ont été relevées. Le fœtus et le nouveau né ne présentaient pas non plus de toxicité. (49)

Mesures de protection (51)	Mesures de premiers soins (51)	Dispositions à prendre en cas de renversement accidentel du produit (51)	Mesures spéciales pour l'élimination et le transport (51)
Aucun équipement de protection n'est requis	En cas de contact avec les yeux, immédiatement rincer l'œil ou la peau avec une abondante quantité d'eau.	Les éclaboussures de produit doivent être absorbées avec le matériel adéquat. Porter les vêtements protecteurs d'usage quand il faut nettoyer un renversement de produit non dangereux	Les déchets doivent être déposés dans des dispositifs appropriés en accord avec les lois fédérales, locales et du pays et les différentes pratiques
Aucune ventilation n'est requise	Aucune procédure de mesures de premiers secours ne sont indiquées pour une ingestion accidentelle ou une inhalation. Si une irritation ou une réaction allergique se produit après un contact, consulter un médecin		
Pour les personnes manipulant ces produits à grande échelle, en industrie par exemple ou dans les laboratoires de galénique, une blouse ainsi que des gants, et des lunettes doivent être portés.			

Forme galénique	Concentré pour la préparation d'une solution pour perfusion. 1 flacon ampoule de 4 ml contient 100 mg de bevacizumab. 1 flacon ampoule de 16 ml contient 400 mg de bevacizumab (46)
Type d'anticorps monoclonal	Humanisé (47)
Mode d'action pharmacologique	Il inhibe la liaison du facteur de croissance VEGF à ses récepteurs Flt-1 et KDR situés à la surface des cellules endothéliales. La neutralisation de l'activité biologique du VEGF réduit la vascularisation des tumeurs, ce qui entraîne une inhibition de la croissance tumorale (74)
Utilisation thérapeutique	Cancer métastatique du colon ou du rectum (46)
Toxicologie (études précliniques)	Des études de toxicité ont été conduites chez le lapin. A des doses répétées sur des singes Cynomolgus, il n'a été révélé aucun signe de toxicité et aucun effet relatif au traitement tels que modifications de la pression sanguine, de la température, survenue de problèmes respiratoires, ophtalmiques ou à l'ECG.
Essais cliniques	La toxicité de ce produit, en particulier en ce qui concerne l'exposition professionnelle n'est pas connue (51) Les effets secondaires les plus courants décrits durant les essais cliniques étaient une l'asthénie, des diarrhées, des vomissements, des douleurs ainsi qu'une hypertension.(49)
Mutagénicité	Il n'a été effectué aucune étude (74)
Carcinogénicité	Il n'a été effectué aucune étude (74)
Tératogénicité/fertilité	Chez le lapin, l'administration de 50 mg/kg de bevacizumab a entraîné une diminution significative du poids de l'ovaire et du nombre de corps jaunes. Chez le singe et le lapin, ces modifications ont été réversibles après l'arrêt de la médication. L'inhibition de l'angiogénèse après administration de bevacizumab a probablement un retentissement négatif sur la fertilité féminine. Avastin s'est révélé embryotoxique et tératogène chez le lapin. Les effets observés ont consisté en une diminution du poids corporel chez la mère et le fœtus, une incidence accrue de malformations spécifiques massives et squelettiques chez le fœtus. Des effets indésirables ont été observés chez le fœtus à toutes les doses étudiées. Chez des macaques traités pendant 13 ou 26 semaines par Avastin, il s'est produit une inhibition de la fonction ovarienne, caractérisée par une diminution du poids de l'ovaire et/ou de l'utérus, une réduction du nombre de corps jaunes, une

diminution de la prolifération endométriale et inhibition de la maturation folliculaire.
Les doses auxquelles cet effet est survenu étaient au moins deux fois supérieures aux doses thérapeutiques
chez l'homme, sur la base des concentrations sériques moyennes
déterminées chez des singes femelles (74)

Mesures de protection (51)	Effets d'une surexposition (51)	Mesures de premiers soins (51)	Mesures spéciales pour l'élimination et le transport (51)
<p>Peau: des gants en caoutchouc sont recommandés pour minimiser le contact avec la peau lors de la manipulation des formes sèches ou des solutions aqueuses. Porter des blouses de laboratoire ou autres vêtements protecteurs. Il faut baser le choix de la protection selon l'activité du travail et le risque de contact pour la peau.</p> <p>Yeux: porter des lunettes de protection avec de grandes branches latérales pour éviter les éclaboussures. Se protéger aussi le visage si nécessaire.</p>	<p>La toxicité de ce produit, en particulier en ce qui concerne l'exposition professionnelle n'est pas entièrement connue</p>	<p>Contact cutané: immédiatement nettoyer avec de l'eau et du savon pendant 15 minutes et prendre contact avec un médecin. Oter les vêtements contaminés</p> <p>Contact avec les yeux: rincer immédiatement et abondamment avec de l'eau pendant au moins 15 minutes et prendre contact avec un médecin</p>	<p>Toutes les poubelles contenant le matériel devraient être proprement marquées. Les dispositifs liés aux résidus, devraient être en accord avec les guides de manipulation fédéral, du pays et locaux. Un incinérateur approprié doit être utilisé. L'eau qui a été utilisée pour rincer les renversements de liquide devrait être déchargée d'une manière appropriée afin que le produit ne se disperse pas dans l'environnement.</p> <p>Transport: pas régulé</p>

<p>Système respiratoire: si possible manipuler dans des systèmes fermés (une hotte par exemple). Si le produit est manipulé proprement dans des locaux qui ont un système de ventilation approprié, une protection respiratoire n'est pas nécessaire. Pour des procédures impliquant de plus grosses quantités, de l'ordre du kilogramme ou pour des processus générant des aérosols tels que des pesées, des remplissages, des mélanges, il peut être utilisé un masque.</p> <p>Autres: se laver les mains et les autres régions du corps potentiellement exposées après la manipulation du matériel. (spécialement avant de manger, boire ou fumer). Décontaminer tous les équipements de protection après l'utilisation.</p>		<p>Inhalation: Se mettre immédiatement dans un environnement frais et contacter un médecin</p> <p>Ingestion: boire une certaine quantité d'eau (à peu près 250 ml) et contacter un médecin. Ne pas induire le vomissement.</p> <p>En cas de renversement du produit: prendre des équipements de protection personnels pour minimiser l'exposition. Mouiller le produit renversé pour minimiser sa dispersion dans l'air. Absorber le matériel avec des serviettes en papier et nettoyer la zone renversée avec du savon et de l'eau. Déposer le matériel collecté dans des poubelles qui sont appropriées suivant les règlements en vigueur</p>	<p>Un label sur les containers de transport devraient préciser que ce produit est dangereux. La toxicité de ce matériel particulièrement en ce qui concerne l'exposition professionnelle n'est pas réellement connue. Eviter le contact avec les yeux, la peau, l'inhalation et l'ingestion. Il est conseillé de lire et de bien comprendre les MSDS avant de manipuler le matériel.</p>
--	--	--	--

Annexe 21 : Liste des divers hôpitaux ayant répondu aux questionnaires

Tableau 14: Liste des hôpitaux et nombre de lits

	Ville	Nombre de lits	
Suisse	Genève Hôpitaux universitaires de Genève (HUG)	2000	
	Lausanne CHUV	1238	
	St Gallen Kantonsspital St.Gallen	766	
	Langenthal SRO Spital Oberaargau	430	
	Fribourg Hôpital cantonal Fribourg	390	
	Baden Kantonsspital Baden	390	
	Delémont Hôpital du Jura/ Hôpital du Jura bernois	387	
	Chur Kantonsspital Chur	250	
	Thun SPITAL THUN	210	
	Neuchâtel HOPITAUX Cadolles	200	
	Riaz Hôpital Sud Fribourgeois	200	
	La Chaux- de- Fonds Hôpital de la Chaux –de Fonds	185	
	Allemagne	Heidelberg Apotheke des Universitattsklinikum Heidelberg	1800
		Mainz University Hospital Mainz	1500
Leipzig Universitätsklinikum Leipzig AöR		1375	
Lubeck Universitätsklinikum Schleswig- Holstein, Campus Lübeck		1200	
Marburg Klinikum der Phillips-Universität Marburg		1100	
Angleterre	Burnley East Lancashire NHS Trust- Burnley General	800	
	Liverpool Alder Hey Children's Hospital	300	
	Bebington Clatterbridge Centre for Oncology	200	
	Warrington-Cheshire Warrington (North Cheshire Hospitals)	Pas de donnée	
France	Strasbourg Hautepierre Hôpital universitaire de Strasbourg	2400	

Annexe 22 : Résultats détaillés des réponses aux questionnaires suisses et étrangers

Transport des anticorps monoclonaux

Tableau 15 : Résultats concernant le transport des anticorps monoclonaux en Suisse

Questionnaires	Consignes particulières pour le transport des anticorps monoclonaux			Total
	Oui	Non	Autres	
Hôpitaux Suisses	4	6	2	12

Tableau 16: Résultats concernant la nature des consignes pour le transport des anticorps monoclonaux en Suisse

Questionnaires	Nature des consignes pour le transport des anticorps monoclonaux					Total
	A	B	C	D	A et B	
Hôpitaux Suisses	3	0	0	0	1	4

Tableau 17 : Résultats concernant l'origine des directives nationales en Suisse

Questionnaires	Nature des consignes au niveau national			Total
	SUVA	Groupements de professionnels (Pharmaciens d'hôpitaux / médecins oncologues)	SUVA et groupements de professionnels	
Hôpitaux Suisses	5	0	2	7

Tableau 18: Résultats concernant la nature des directives nationales en Europe

Questionnaires	Nature des consignes au niveau national	Total
Hôpitaux Anglais	3	3

Tableau 19: Résultats concernant le transport des anticorps monoclonaux en Europe

Questionnaires	Consignes particulières pour le transport des anticorps monoclonaux		Total
	Oui	Non	
Hôpitaux Allemands	4	1	5
Hôpitaux Anglais	1	3	4
Hôpital Strasbourg	1	0	1

Tableau 20: Résultats concernant la connaissance des directives nationales concernant la manipulation en Europe

Questionnaires	Directives nationales concernant la manipulation		Total
	Oui	Non	
Hôpitaux Allemands	0	5	5
Hôpitaux Anglais	3	1	4
Hôpital de Strasbourg	0	1	1

Tableau 21: Résultats concernant la nature des consignes pour le transport des anticorps monoclonaux en Suisse et en Europe

Questionnaires	Nature des consignes pour le transport des anticorps monoclonaux					
	A	B	C	D	A et B	Total
Hôpitaux Suisses	3	0	0	0	1	4
Hôpitaux européens	3	0	0	2	1	6
Total	6	0	0	2	2	10
Pourcentage sur l'ensemble des questionnaires N=22	27%	0%	0%	18%	18%	

A : Caisses de transport identifiées comme contenant un produit à risque

B : Caisse scellée

C : Etiquette de couleur

D : Autres

Remarque : pour ce tableau, le % de A, et D, et A et B, a été calculé par rapport aux 22 questionnaires. Ce qui nous a donné le pourcentage exacte de chaque caisse utilisée en Europe.

Centralisation de la reconstitution des anticorps monoclonaux à la Pharmacie ou en Oncologie

Tableau 22 : Résultats concernant le lieu de reconstitution des anticorps monoclonaux en Suisse et en Europe

Questionnaires	Lieu de la centralisation			
	Pharmacie exclusivement	Service d'oncologie exclusivement	Pharmacie et Oncologie	Total
Hôpitaux Suisses	4 (36% au niveau Suisse)	5 (46 % au niveau Suisse)	2 (18% au niveau Suisse)	11
Hôpitaux européens	2	0	7	9
Total	6	5	9	20
Pourcentage	30%	25%	45%	100%

Tableau 23: Importance de la centralisation des anticorps monoclonaux en Suisse

Questionnaires	Centralisation des anticorps monoclonaux			
	Toujours centralisé (pour la majorité des anticorps monoclonaux)	Jamais centralisé	Parfois (pour certains anticorps monoclonaux)	Total
Hôpitaux Suisses	0	1	11	12

Tableau 24 : Importance de la centralisation des anticorps monoclonaux en Europe

Questionnaires	Centralisation des anticorps monoclonaux			
	Toujours centralisé (pour la majorité des anticorps monoclonaux)	Jamais centralisé	Parfois (pour certains anticorps monoclonaux)	Total
Hôpitaux Allemands	0	0	5	5
Hôpitaux Anglais	2	0	2	4
Hôpital Strasbourg	0	1	0	1

Protections individuelles dans les unités de soins

Tableau 25 : Résultats des protections individuelles dans les unités de soins

Questionnaires	Protections individuelles dans les services (en dehors de l'oncologie)					
	Forte (blouse+ gants et lunettes ou masque)	Moyenne (blouse+ gants ou gants doubles)	Légère (blouse ou gants)	Aucune	Réponses inexploitables	Total
Hôpitaux Suisse	2	2	3	3	2	12
Hôpitaux Européens	1	2	3	4	0	10
Total	3	4	6	7	2	22
Pourcentage	14%	18%	27%	31%	9%	100%

Elimination des anticorps monoclonaux

Tableau 26 : Résultats concernant l'élimination des anticorps monoclonaux en Suisse

Questionnaires	Elimination des déchets dans les unités de soins				
	A	B	C	Formule mixte	Total
Hôpitaux Suisses	3	2	2	5	12

Tableau 27 : Résultats concernant l'élimination des anticorps monoclonaux en Europe

Questionnaires	Elimination des déchets dans les unités de soins				
	A	B	C	Formule mixte	Total
Hôpitaux Allemands	0	2	1	2	5
Hôpitaux Anglais	1	1	0	1	3
Hôpital de Strasbourg	1	0	0	0	1

Formation sur les risques liés à la manipulation des anticorps monoclonaux dans les services

Tableau 28: Résultats concernant la formation sur les risques encourus dans les services, en Suisse et en Europe

Questionnaire	Formation sur les risques		Total
	Oui	Non	
Hôpitaux Suisses	2	10	12
Hôpitaux Allemands	2	3	5
Hôpital Anglais	0	4	4
Hôpital de Strasbourg	1	0	1

Recommandations écrites en cas d'accident dans les services

Tableau 29 : Résultats concernant les recommandations écrites en cas d'accident dans les services en Suisse et en Europe

Questionnaire			Total
	Oui	Non	
Hôpitaux Suisses	4	7	12
Hôpitaux Allemands	3	2	5
Hôpitaux Anglais	0	4	4
Hôpital de Strasbourg	1	0	1

Autorisation ou exclusion des femmes enceintes à manipuler les anticorps monoclonaux

Tableau 30 : Résultats concernant l'autorisation ou l'exclusion des femmes enceintes à manipuler les anticorps monoclonaux, dans les services d'oncologie et les autres services en Europe

Pays	Nom des services	Nombre d'hôpitaux et pourcentage où les femmes enceintes sont autorisées à manipuler	Nombre d'hôpitaux et pourcentage où les femmes ne sont pas autorisées à manipuler	Total
Allemagne	Service d'oncologie	0	0	0
	Autres services	1 (20%)	4 (80%)	5
Angleterre	Service d'oncologie	0	0	0
	Autres services	2 (50%)	2 (50%)	4
Strasbourg	Service d'oncologie	0	0	0
	Autres services	0	1 (100%)	1

Contrôle médical des infirmières par le médecin du travail dans les services (Pharmacie et service d'oncologie exclus)

Tableau 31: Résultats concernant le contrôle médical des infirmières en Europe

Questionnaire	Visite médicale		Total
	Oui	Non	
Hôpitaux Allemands	4	1	5
Hôpitaux Anglais	0	4	4
Hôpital de Strasbourg	1	0	1

