

Toxicité professionnelle des anticorps monoclonaux

EN RÉSUMÉ

L'utilisation des anticorps monoclonaux (Acm) dans de nombreux domaines de la santé et de la recherche est en plein essor. Beaucoup sont en phase d'essai et un nombre croissant d'entre eux reçoit l'autorisation de mise sur le marché chaque année. Une recherche bibliographique a permis de mettre en évidence le manque de données existantes sur la toxicité des Acm en milieu professionnel. Ils sont tous immunogènes mais les études sur leur toxicité à long terme, notamment pour les risques CMR, sont rares. Pourtant, expérimentalement, nombre d'Acm ont une activité mutagène, cancérogène ou sont toxiques pour la reproduction. De ce fait la dangerosité des Acm est méconnue par les personnels qui les manipulent (domaines de production, du soin en cancérologie ou rhumatologie, du diagnostic...), mais également par les médecins du travail qui les suivent. Il paraît cependant indispensable de mettre en place des mesures de prévention pour limiter l'exposition professionnelle aux Acm, notamment par une information et une formation du personnel.

AUTEURS :

A. Gorvel, ancienne interne en médecine du travail, département Études et assistance médicales, INRS
M. Falcy, département Études et assistance médicales, INRS

MOTS CLÉS

Médicament /
Anticorps monoclonal
(Acm)



© INRS

L'utilisation des Acm dans le domaine de la santé est de plus en plus fréquente et concerne des secteurs d'application variés. Il peut s'agir de laboratoires d'analyse ou de services de soins spécialisés (cancérologie, rhumatologie, hématologie...). Pourtant, il existe peu de données sur les éventuels effets délétères des Acm liés à une exposition professionnelle au cours de leur production ou de leur utilisation. Cet article recense les données disponibles dans la littérature médicale et aborde les mesures de prévention à mettre en place.

GÉNÉRALITÉS

Les Acm sont des anticorps produits par un clone unique de lymphocytes B. Ils sont monospécifiques d'un antigène ou peuvent,

> GLOSSAIRE

- Acm : anticorps monoclonaux
- ADN : acide désoxyribonucléique
- ARN : acide ribonucléique
- CLP : *classification, labelling and packaging*
- CMR : cancérogène, mutagène ou toxique pour la reproduction
- DCI : dénomination commune internationale
- EGFR : *epidermal growth factor receptor*
- EMA : *European medicines agency*
- FDA : *Food and drug administration*
- HER : *human epidermal growth factor receptor*
- ICC : index de contact cytotoxique
- Ig : immunoglobuline
- LH : lymphome hodgkinien
- LNH : lymphome non hodgkinien
- LT : lymphocyte T
- NIOSH : *National institute for occupational safety and health*
- NK : *natural killer*
- RCP : résumé des caractéristiques du produit
- TNF : *tumor necrosis factor*
- VEGF : *vascular endothelial growth endothelial*

Toxicité professionnelle des anticorps monoclonaux

dans certains cas, être bi- ou tri-spécifiques. Parfois, des Acm sont couplés à d'autres molécules telles que des isotopes radioactifs, des toxines ou des enzymes.

La technique de production d'Acm, à partir d'hybridomes d'origine murine, a été mise au point par Georges Köhler et César Milstein [1] en 1975. Suite à cette découverte, ils reçurent le prix Nobel de médecine en 1984.

Le plus ancien Acm de souris à visée thérapeutique est le muromomab (ORTHOCLONE®). Autorisé en 1986, il est toujours indiqué dans la prévention du rejet aigu des greffes rénales. Toutefois, les Acm produits selon la technique de Köhler et Milstein [1] présentent deux inconvénients majeurs : leur demi-vie courte et leur immunogénicité pour l'homme. Aussi, d'autres méthodes ont été développées [2] qui, de surcroît, permettent une production à moindre coût. La technique utilisant des lignées cellulaires issues d'ovaires de hamster chinois est actuellement prédominante [3].

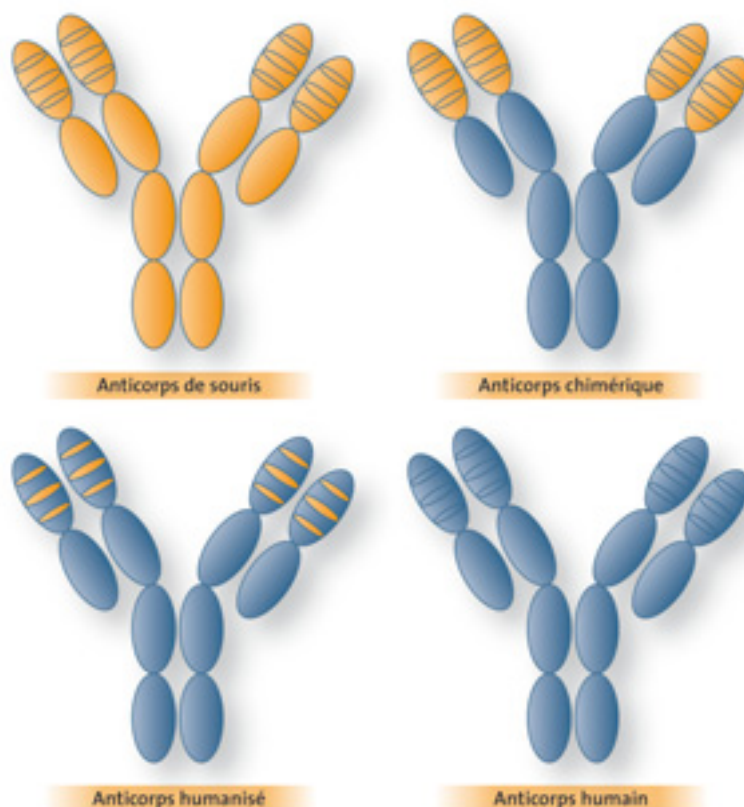
Au total, quatre types d'Acm existent (figure 1) :

- Acm murin : la DCI comporte la syllabe « mo » ou le suffixe « momab » ;
- Acm chimérique : la DCI comporte la syllabe « xi » ;
- Acm humanisé : la DCI comporte la syllabe « zumab » ou « sumab » ;
- Acm humain : la DCI comporte le suffixe « mumab ».

La chimérisation et l'humanisation permettent de varier les isotypes des Acm et de manipuler les fonctions potentielles de l'anticorps (exemple : fixation du complément). Un autre avantage est l'augmentation de la demi-vie de l'anticorps, qui devient proche de celle des IgG humaines endogènes. Ceci permet une meilleure utilisation en thérapeutique.

↓ **Figure 1**

Structures des 4 types d'Acm.



La production des Acm est effectuée selon des méthodes de confinement standard. Outre l'exposition à ces anticorps, les autres risques auxquels sont exposés les salariés du secteur de la production ne diffèrent pas de ceux rencontrés dans le domaine de la biotechnologie : risques infectieux liés à la manipulation de produits biologiques, de virus et d'animaux de laboratoire ; risques chimiques ; risques radiologiques liés à l'utilisation de radioéléments...

À ce jour, de très nombreux types d'anticorps sont sur le marché, dans des domaines d'application variés.

MÉTHODE

Afin de recenser les données bibliographiques sur les éventuels effets délétères des Acm liés à une exposition professionnelle, au cours de leur production ou de leur utilisation, les sources d'information suivantes ont été interrogées :

- la base de données Medline® avec les mots clés suivants : « *toxicity, adverse effects, monoclonal antibodies/antibody, occupational* »,
- les DCI et les noms de marque des Acm étudiés,
- les rapports publics d'évaluation européens (EPAR) de l'EMA,

- les RCP disponibles auprès de l'EMA,
- les données de la FDA (États-Unis),
- les fiches de données de sécurité des Acm étudiés.

Au-delà de cette recherche bibliographique, un entretien téléphonique a été réalisé avec 2 médecins du travail assurant la surveillance de travailleurs en milieu de production, en milieu hospitalier classique ou spécialisé dans le traitement des cancers. L'objectif de cette enquête était de connaître leurs pratiques vis-à-vis du risque lié aux Acm et de recenser les mesures de prévention et de surveillance spécifique mises en place.

RÉSULTATS

MODES D'ACTION

Les Acm peuvent bloquer l'action de molécules ou de récepteurs spécifiques, par liaison directe au facteur ou à son récepteur. Cette fonction neutralisante peut s'effectuer de deux façons :

- en piégeant un ligand pour qu'il n'atteigne pas sa cible. Ce peut être le cas avec une toxine ou le ligand spécifique d'un récepteur membranaire (exemple : anti-TNF α , anti-VEGF, anti-IgE) ;
- en se liant à un antigène se trouvant à la surface cellulaire. L'Acm, en se liant par exemple à la surface d'une bactérie pathogène, bloque la fixation de cette dernière sur les récepteurs des cellules cibles.

Un autre mécanisme d'action est l'activation des protéines du complément. Ceci induit une cytotoxicité et la mort de certaines cellules. Certains Acm sont dits « armés » car couplés à d'autres molécules afin de leur servir de vecteur. Ils

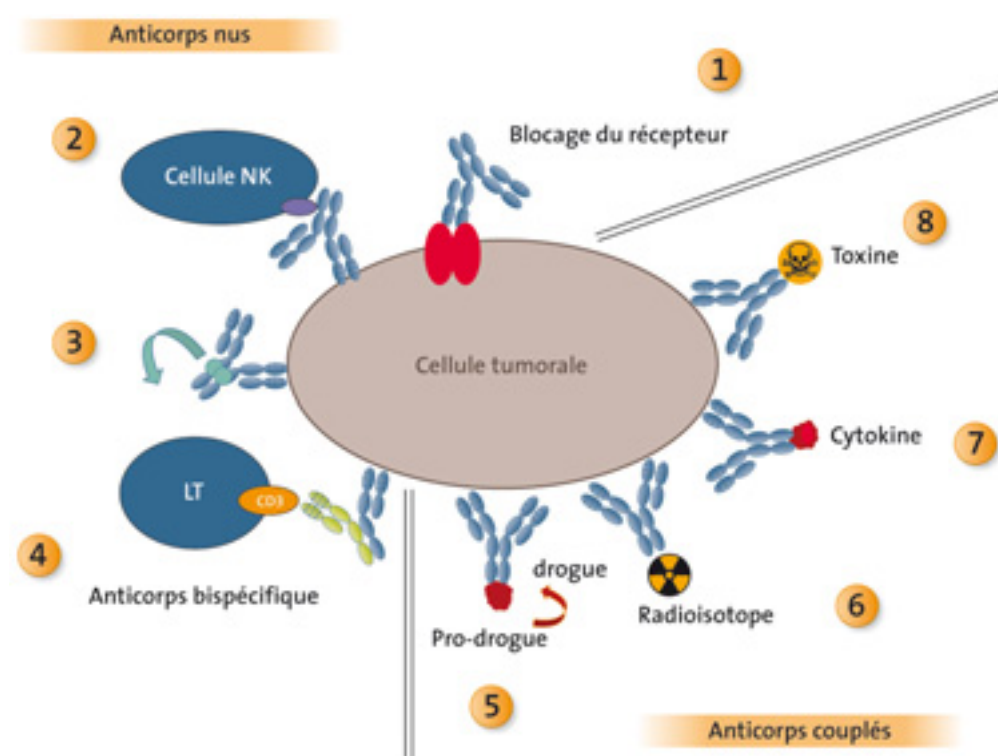
permettent une délivrance ciblée de ces molécules sur leurs sites d'action. En cancérologie, les substances vectorisées sont souvent des cytotoxiques. Ce peut être également des toxines, des enzymes ou d'autres médicaments.

Ces Acm peuvent aussi fonctionner comme des molécules de signalisation. En médecine nucléaire, l'agent couplé peut être un isotope radioactif. En laboratoire, ce peut être une molécule fluorescente.

D'autres approches sont également employées comme le recours à d'autres Acm ayant une action ciblée mais dont la structure est particulière, tels les fragments d'anticorps recombinants, les anticorps à action intracellulaire ou encore les anticorps bispécifiques [4]. Enfin, ces différents modes d'action peuvent être combinés. La figure 2 [5] illustre les principaux mécanismes d'action des Acm sur les cellules tumorales.

↓ Figure 2

Mécanismes d'action des Acm sur les cellules tumorales.



- 1 Antagonisme du récepteur : altération de la transduction du signal pour induire l'apoptose et/ou l'inhibition de la croissance cellulaire
- 2 Cytotoxicité cellulaire dépendant des cellules
- 3 Cytotoxicité dépendant du complément
- 4 Les anticorps bispécifiques engageant les LT peuvent rediriger les LT cytotoxiques contre les cellules cibles
- 5 Les Acm peuvent tuer les cellules tumorales en activant des prodrogues
- 6 Radioimmunothérapie
- 7 Le couplage des Acm aux cytokines peut stimuler directement la réponse immunitaire antitumorale
- 8 Immunitoxine

DANGERS DES ACM

Les Acm, en tant que médicaments, sont exclus du champ de la classification réglementaire dite CLP de l'Union Européenne. Il ne semble pas exister de classification volontaire par les fabricants ou fournisseurs d'Acm. Actuellement, l'évaluation expérimentale des Acm utilisés en oncologie ne révèle aucune preuve de propriétés toxiques aiguës telles qu'un effet corrosif ou irritant [6]. Le NIOSH (États-Unis) définit les « *hazardous drugs* » (médicaments dangereux) comme des médicaments connus ou suspectés de causer des effets indésirables sur la santé dans le cadre d'une exposition sur le lieu de travail. Ils possèdent au moins l'une des caractéristiques suivantes : cancérigène, tératogène ou toxique pour le développement, toxique pour la reproduction, toxique pour des organes à faible dose, génotoxique, profil toxicologique ou structure similaire à une substance connue pour être toxique selon les critères précédents [7]. Bevacizumab, cetuximab, natalizumab, rituximab, tositumomab, gemtuzumab/ozogamicin et alemtuzumab sont classés parmi ces substances [8, 9]. Le [tableau 1 \(pages suivantes\)](#) présente les propriétés toxiques de plusieurs Acm. Quelques points peuvent être particulièrement retenus :

- à l'exception de gemtuzumab/ozogamicin, il n'existe aucune donnée démontrant un pouvoir cancérigène ou génotoxique *in vivo* lié aux Acm car ils ont rarement été testés sur les animaux ;
- même si certains de ces anticorps sont développés pour détruire des cellules, les mécanismes d'action cellulaire de ces cytotoxiques indiquent qu'ils n'interagissent pas directement avec l'ADN ou l'ARN ;
- peu de tests ont été réalisés sur

les animaux concernant leur toxicité pour la reproduction ;

- les Acm sont souvent considérés comme pouvant être sensibilisants à cause de leur nature protéique et, pour certains d'entre eux, de leur origine murine [10]. Les Acm sont considérés comme d'autant moins sensibilisants qu'ils sont plus humanisés.

EFFETS INDÉSIRABLES DES ACM CONSTATÉS CHEZ DES PATIENTS

La toxicité des Acm en milieu professionnel étant peu documentée, les connaissances sont principalement issues d'études sur leurs effets secondaires au cours des utilisations thérapeutiques.

Les informations suivantes ne peuvent être utilisées qu'à titre indicatif compte tenu des différences existantes entre travailleurs et patients relatives aux voies d'exposition, aux doses employées, aux pathologies existantes et aux co-administrations.

EFFETS INDÉSIRABLES NON SPÉCIFIQUES

Les effets indésirables les plus fréquemment observés en thérapeutique sont non spécifiques. Il s'agit d'hyperthermie, de céphalées, de troubles digestifs... Des réactions d'hypersensibilité sont également fréquemment décrites, comme les infections ou des effets indésirables graves tels que des atteintes hématologiques, le syndrome de libération des cytokines (qui se traduit par une dyspnée, une hyperthermie, des frissons, parfois une urticaire voire un état de choc), des cancers...

EFFETS INDÉSIRABLES SPÉCIFIQUES

Certains effets indésirables sont spécifiques, liés au mécanisme d'action de l'Acm.

Le bevacizumab (AVASTIN®), par

exemple, est dirigé contre le VEGF (facteur de croissance vasculaire endothélial extracellulaire), ce qui permet de bloquer l'angiogenèse [11]. La neutralisation de l'activité biologique du VEGF réduit la vascularisation des tumeurs, inhibant ainsi la croissance tumorale. Les effets indésirables sont le plus souvent de nature hémorragique. D'autres effets directement liés au mécanisme d'action de l'AVASTIN® sont décrits : perforation de la cloison nasale, déhiscence de cicatrices, fistules digestives et retard à la cicatrisation.

Certains Acm agissent sur les clusters de différenciation qui sont des antigènes, marqueurs de surface, exprimés par les cellules immunitaires. Ces Acm peuvent induire une déplétion en lymphocytes B, elle-même responsable d'infections et de diminution de la réponse vaccinale. Eculizumab (SOLIRIS™) inhibe l'activation du complément et rend les patients vulnérables à une infection par des germes encapsulés. Des infections graves à méningocoque ont été décrites chez des patients qui ont reçu cet Acm [12].

Le BEXXAR® est un Acm constitué de tositumomab couplé à l'iode 131, utilisé notamment dans le traitement des lymphomes non-hodgkiniens. L'hypothyroïdie est fréquente après traitement, en raison de l'effet toxique de l'iode 131 sur la glande thyroïde.

Le trastuzumab (HERCEPTIN®), utilisé dans le traitement des cancers avec surexpression du récepteur transmembranaire HER2, aurait peu d'effets indésirables. Toutefois, une toxicité cardiaque par atteinte valvulaire est discutée. Elle serait liée à l'expression du récepteur HER2 dans le muscle cardiaque.

Le panitumumab (VECTIBIX™) et le cetuximab (ERBITUX®) sont indiqués dans de nombreux cancers ayant en commun une surex-

pression de l'EGFR. C'est le cas, par exemple, de certains cancers colorectaux. L'EGFR favorise, en effet, le développement cellulaire des tissus épithéliaux normaux, tels que la peau et les follicules pileux. En bloquant le développement et en réduisant la survie des cellules qui expriment ce facteur, les Acm anti-EGFR présentent une toxicité cutanée.

Le TNF α est une cytokine ayant une fonction de communication entre les cellules immunitaires. Elle est directement impliquée dans la phase effectrice anti-infectieuse. Plusieurs Acm comme l'infliximab (REMICADE®), l'adalimumab (HUMIRA®, TRUDEXA®), l'etanercept (ENBREL®), le certolizumab pegol (CIMZIA®) et le golimumab (SIMPONI™) agissent comme antagonistes du TNF α . Leur impact sur le système immunitaire peut affecter les défenses de l'organisme contre l'infection et le cancer.

L'abciximab (REOPRO®) inhibe l'agrégation plaquettaire car son action est dirigée contre le récepteur d'une protéine à la surface des plaquettes humaines. Celle-ci permet la liaison du fibrinogène, du facteur de Willebrand et des autres molécules adhésives. Les effets indésirables les plus fréquents sont d'ordre hémorragique ; des tamponnades cardiaques et des hémorragies intrapulmonaires au niveau alvéolaire ont été rapportées [13].

LES ACM EN MILIEU PROFESSIONNEL

L'exposition aux Acm concerne de nombreux travailleurs dans les domaines de production, de soin (cancérologie, rhumatologie, hématologie...) et de diagnostic (laboratoire d'analyses...). Toutefois, l'étude de la littérature n'a pas permis de trouver de publication décrivant d'éventuels effets toxiques pour les

utilisateurs professionnels de ces substances.

L'interrogatoire de médecins du travail au sujet de leurs pratiques ou connaissances, vis-à-vis des Acm, illustre le manque d'information sur ces anticorps. Des mesures de prévention sont parfois mises en place de manière systématique. C'est notamment le cas dans certains services de cancérologie où la manipulation des Acm respecte les mêmes mesures de précaution que celles appliquées pour les produits cytotoxiques. Ce n'est pas le cas dans des services plus généralistes. Une reconstitution centralisée en pharmacie n'est pas non plus systématique. Aucun suivi spécifique n'est mis en place et aucun accident d'exposition n'a été déclaré.

DISCUSSION

Les Acm permettent une reconnaissance précise et presque exclusive d'une cible. Cet avantage explique leur utilisation croissante en thérapeutique. Au-delà de cet intérêt, un autre avantage attendu était de limiter les effets indésirables des molécules vectorisées, ce qui n'est pas le cas. En effet, l'utilisation des Acm en thérapeutique engendre chez les patients nombre d'effets toxiques et la prédiction de ces effets délétères n'est pas aisée.

Pour les travailleurs manipulant les Acm, la question est de savoir s'il existe un passage systémique - en cas d'exposition accidentelle ou chronique - et quelles seraient les conséquences attendues sur leur santé. Les risques pour ces travailleurs dépendent de la toxicité intrinsèque du produit, mais aussi du type et de la durée d'exposition. En raison de la structure protéique des Acm, des effets allergiques

(cutanés et respiratoires) sont à envisager. Le problème de l'exposition existe d'autant plus dans les services de soins classiques peu sensibilisés aux mesures de prévention vis-à-vis de ces anticorps, contrairement aux services de cancérologie qui manipulent des cytotoxiques quotidiennement.

LES EXPOSITIONS

Les principales voies d'exposition sont respiratoire, cutanée et digestive. Toutefois, cette dernière semble négligeable, les Acm ingérés étant dénaturés par la digestion enzymatique dans le tractus gastro-intestinal.

En dehors des cas où la peau des soignants présenterait une irritation ou d'autres lésions, l'absorption par voie cutanée semble être minime [14] ce qui limite le risque de passage systémique. Toutefois, l'exposition cutanée peut être relativement courante : contact avec les produits au cours des préparations ou en cas de projection, manipulation de linge contaminé par des fluides corporels ou excréta de patient, insuffisance de précaution dans l'élimination des déchets... [7]. De plus, les pathologies cutanées chez le personnel soignant sont fréquentes [15]. Enfin, il faut prendre en compte les effets locaux irritants et sensibilisants des Acm. Il est donc important d'établir des mesures de prévention vis-à-vis de cette voie d'exposition.

Aucun Acm n'est actuellement administrable par voie respiratoire. Toutefois, cette voie d'exposition ne peut être négligée. En effet, des protocoles sont actuellement en cours d'étude pour une administration sous forme d'aérosol. De même, le conditionnement en lyophilisats, sa reconstitution et la dilution d'un liquide peuvent conduire à la formation d'aérosols

Toxicité professionnelle des anticorps monoclonaux

> PROPRIÉTÉS TOXIQUES DES ACM

↓ **Tableau I**

Nom commercial	DCI	Irritant	Sensibilisant	Toxicité chronique	Génotoxicité	Cancérogénicité	Reprotoxicité
SYNAGIS®	Palivizumab	Non connu	+	Non connu	Non étudié	Non étudié	Non étudié
MABTHERA®	Rituximab	Non connu	+	Non connu	Non étudié	Non étudié	Pas de tératogénicité chez le singe. Non étudié chez l'homme
MABCAMPATH®	Alemtuzumab	+	+	Non connu	Non étudié	Non étudié	Non étudié
SOLIRIS™	Eculizumab	Non connu	+	Non connu	Non étudié	Non étudié	Non étudié
ARZERRA™	Ofatumumab	-	+	Non connu	Non étudié	Non étudié	Pas de toxicité sur la reproduction chez l'animal. Pas de données sur la fécondité chez l'homme ou chez l'animal
HERCEPTIN®	Trastuzumab	Non connu	+	Toxicité cardiaque ?	Pas de signe d'activité mutagène (souris)	Non étudié	Pas d'altération de la fertilité chez le singe. Non étudié chez l'homme
BEXXAR®	Tositumomab	-	+	Tumeurs malignes secondaires, myélodysplasie et leucémie secondaire (données cliniques)	Non étudié	Syndrome myélo-dysplasique (MDS) ou leucémie aiguë	Non étudié
	Utilisation avec l'iode 131				+		Hypothyroïdie néonatale
VECTIBIX™	Panitumumab	Non étudié	+	Non connu	Non étudié	Non étudié	Troubles du cycle menstruel, aménorrhée chez la femelle singe. Pas de malformation fœtale chez le singe
AVASTIN®	Bevacizumab	Non connu	+	Non connu	Non étudié	Non étudié	Altération de la fertilité chez la femelle singe. Embryotoxique et tératogène chez le lapin
ZEVALIN®	Ibritumomab tiuxetan	Non connu	+	Tumeurs malignes secondaires (données cliniques)	Non étudié	Non étudié	Non étudié
REMOVAB®	Catumaxomab	Non connu	+	Non connu	Non étudié	Non étudié	Non étudié
ERBITUX®	Cetuximab	Non connu	+	Non connu	Non étudié	Non étudié	Tératogénicité. Pas de données sur la fertilité
ADCETRIS™	Brentuximab vedotin	Non connu	+	Non connu	Génotoxique chez le rat	Non étudié	Trouble de la fertilité chez le rat
ORTHOCLONE OKT3®	Muromonab	Non connu	+	Non connu	Non étudié	Non étudié	Non étudié
SIMULECT®	Basiliximab	Non connu	+	Non connu	Non observé <i>in vitro</i> .	Non étudié	Pas de toxicité maternelle, embryotoxicité ou tératogénicité chez le singe
REMICADE®	Infliximab	Non connu	+	Tumeurs malignes, LNH et LH (données cliniques)	Aucun effet clastogène ou mutagène chez la souris. Pas de donnée chez l'homme	Pas de tumorigénicité chez la souris	Aucune altération de la fertilité chez la souris. Pas de donnée chez l'homme
XOLAIR®	Omalizumab	Non connu	+	Tumeurs malignes (données cliniques)	Pas d'activité mutagène <i>in vitro</i>	Non étudié	Pas d'effets sur la fertilité ou la reproduction chez le singe
RoACTEMRA®	tocilizumab	-	+	Non étudié	Pas d'effet mutagène <i>in vitro</i>	Non étudié	Pas d'effets sur la fertilité ou la reproduction chez la souris et le singe

Nom commercial	DCI	Irritant	Sensibilisant	Toxicité chronique	Génotoxicité	Cancérogénicité	Reprotoxicité
CIMZIA®	Certolizumab pegol	Non connu	+	Non étudié	Pas d'effet mutagène <i>in vitro</i>	Non étudié	Pas d'effet sur la fertilité ou la reproduction chez le rat
ENBREL®	Etanercept	Peut causer une irritation des yeux. Non connu pour la peau	+	Tumeurs malignes (données cliniques)	Pas d'effet mutagène <i>in vitro</i>	Non étudié	Pas de fœtotoxicité chez le rat ou le lapin
HUMIRA® TRUDEXA®	Adalimumab	-	+	Leucémie, lymphomes pathologies auto-immunes	Pas d'effet mutagène <i>in vitro</i>	Non étudié	Pas d'embryotoxicité chez le singe
ORENCIA®	Abatacept	Non connu	+	Aucune toxicité significative chez le singe	Aucune mutagenicité ou clastogénicité <i>in vitro</i> .	Augmentation de l'incidence des lymphomes et des tumeurs des glandes mammaires chez la souris	Pas d'effet sur la fertilité chez le rat. Aucun effet sur le développement embryofœtal chez les souris, les rats et les lapins
ARCALYST™	Rilonacept	Non connu	+	Non étudié	Non étudié	Non étudié	Pas d'effet sur la fertilité chez la souris
ILARIS®	Canakinumab	Non connu	+	Non étudié	Non étudié	Non étudié	Pas d'effet sur la fertilité chez la souris ou le singe. Pas d'effet embryotoxique ou tératogène chez le singe
Nplate®	Romiplostim	Non connu	+	Myélofibrose réversible chez le rat	Non étudié	Non étudié	Augmentation des avortements précoces chez la souris. Augmentation de la durée de la gestation et augmentation de l'incidence de la mortalité périnatale chez le rat. Pas d'effet sur la fertilité chez le rat
STELARA™	Ustekinumab	Non connu	+	Pas d'organo-toxicité chez l'homme.	Non étudié	Non étudié	Pas d'effet sur la fertilité, pas de toxicité sur le développement chez le singe
SIMPONI™	Golimumab	Non connu	+	Tumeurs solides, lymphome, leucémie (données cliniques)	Non étudié	Non étudié	Pas d'effet observé sur la reproduction ou le développement chez l'homme. Diminution de la fertilité chez la souris. Pas de toxicité maternelle, embryotoxicité ou tératogénicité chez le singe et la souris
BENLYSTA®	Belimumab	-	+	Non étudié	Non étudié	Non étudié	Pas d'effet sur la reproduction ou le développement chez l'homme. Pas d'effet sur la fertilité, pas de toxicité maternelle, ou de tératogénicité chez le singe
REOPRO®	Abciximab	Non connu	+	Non étudié	Non mutagène <i>in vitro</i>	Non étudié	Non étudié
LUCENTIS®	Ranibizumab	Non connu	Non connu	Non étudié	Non étudié	Non étudié	Pas de toxicité sur le développement ni de tératogénicité chez le singe
PROLIA® XGEVA®	Denosumab	Non connu	+	Pas de toxicité d'organe chez le singe	Non étudié	Non étudié	Pas d'altération de la fertilité ni fœtotoxicité chez le singe. Absence de lactation due à l'inhibition de la maturation de la glande mammaire chez la souris

Toxicité professionnelle des anticorps monoclonaux

solides ou liquides. Enfin, l'ouverture d'ampoules en verre peut être source de projection. La voie d'exposition respiratoire ne peut donc pas être exclue.

Les accidents (projections cutanée et oculaire, bris de flacons, contaminations de surfaces...) méritent également d'être pris en considération du fait de l'exposition importante qu'ils entraînent [16, 17]. La répétition de tels accidents, même si dans chaque cas la dose reçue apparaît faible, doit faire envisager la possibilité d'une réaction immunitaire.

L'étude de la littérature n'a pas retrouvé de donnée spécifique concernant les risques pour le personnel de soins soumis à une exposition faible, mais prolongée. Dans les unités de production, les mesures de prévention collective (conditionnement en circuit fermé, travail sous hotte...) et individuelle (port d'équipements de protection individuelle) rendent faibles le risque de passage systémique des Acm par voie respiratoire ou cutanée. Néanmoins, la fréquence de manipulation des Acm et donc l'accumulation du principe actif doivent être considérées.

ÉVALUATION DES RISQUES

Actuellement, l'évaluation des risques liés à l'utilisation professionnelle des Acm ne peut être effectuée. Il faudrait en particulier disposer d'une évaluation de l'exposition externe des travailleurs et de données toxicologiques (expérimentale ou chez l'homme) et épidémiologique, afin d'établir une corrélation dose-effet qui permettrait de proposer des valeurs limites d'exposition [18]. De plus, les Acm ne constituent pas un groupe homogène à l'égard de leurs propriétés toxicologiques. À quelques exceptions près, il

n'existe pas de donnée disponible concernant les propriétés cancérogènes ou mutagènes des Acm. De même, leur toxicité sur le développement est très peu étudiée.

Toutefois, trois effets peuvent être suspectés :

- le risque d'exposition aux rayonnements lié à l'utilisation d'Acm couplés à un élément radioactif est indépendant de la nature de l'Acm utilisé. Il est à prendre en compte dans l'évaluation globale du risque ;

- le risque d'allergie cutanée et/ou respiratoire liée à l'exposition chronique à des protéines. Ce risque serait plus important pour les Acm non humanisés ;

- dans de nombreux cas, les patients traités par Acm développent des anticorps contre ces Acm [19]. Cette immunogénicité engendre des effets toxiques liés à des phénomènes d'hypersensibilité [20]. Le pouvoir immunogène d'un Acm décroît avec sa fraction d'origine murine ; néanmoins, les Acm entièrement humains entraînent un degré élevé de réponse immunitaire [19]. Les effets toxiques qui en découlent sont de sévérité variable ; des chocs anaphylactiques ont été décrits après traitement par basiliximab (SIMULECT®) et par infliximab (REMICADE®) [21]. De plus, de nombreux travaux ont montré que l'immunogénicité d'un Acm thérapeutique engendre une augmentation de leur vitesse d'élimination chez des patients précédemment traités par cet Acm [22]. Une exposition professionnelle répétée pourrait entraîner le développement de cette immunogénicité, rendant inefficace, voire dangereux, un éventuel traitement personnel ultérieur du salarié.

Alors que le patient reçoit des doses d'Acm plus importantes que le manipulateur, ce dernier y est

exposé plus fréquemment, tandis qu'il existe une co-exposition à de nombreuses autres substances. Au vu des mécanismes d'action, des effets additifs ou synergiques entre les Acm et d'autres substances sont probables et devraient être pris en compte pour l'évaluation des risques professionnels.

RECOMMANDATIONS

Le NIOSH a publié des recommandations concernant les mesures de prévention à mettre en place en cas d'exposition à des antinéoplasiques ou d'autres substances dangereuses [7]. En Grande-Bretagne, le *NHS Pharmaceutical Quality Assurance Committee*, en association avec le *British Oncology Pharmacists Association* et le *Pharmaceutical Aseptic Services Group* ont, quant à eux, édité des conseils de sécurité pour la manipulation des Acm [23].

Les médecins interrogés évaluent de façon qualitative les expositions de chaque salarié qu'ils surveillent en s'aidant de l'indice de contact cytotoxique (ICC) (encadré 1). Ils intègrent alors les Acm aux autres cytotoxiques manipulés. Bien que l'ICC ne soit pas validé pour les Acm, cette approche permet de déterminer les mesures de prévention à mettre en œuvre.

La préparation des produits à risque dans des postes de confinement du type poste de sécurité microbiologique, voire de sécurité cytotoxique, situés dans des locaux séparés et ventilés, permet d'empêcher ou de limiter les contacts entre le travailleur et la substance dangereuse.

Les méthodes de travail concernant la manipulation des Acm doivent être standardisées et régulièrement expliquées au personnel. Les travailleurs impliqués dans la préparation et l'administration des

↓ Encadré 1

> INDEX DE CONTACT CYTOTOXIQUE (ICC)

Le calcul de l'ICC permet d'évaluer le risque d'exposition aux produits cytotoxiques d'un salarié. L'ICC est le rapport entre la fréquence des manipulations (préparation, reconstitution, administration) de ce type de produit pendant une période définie et la durée de présence du travailleur pendant cette période. Trois niveaux d'exposition sont définis :

- niveau 1 ($ICC < 1$) : recommandations minimales,
- niveau 2 ($1 \leq ICC \leq 3$) : préparations dans des locaux isolés, prévus à cet effet et dotés de hottes à flux laminaire vertical,
- niveau 3 ($ICC > 3$) : instauration d'une unité centralisée de reconstitution rattachée à un service de pharmacie et équipée d'un matériel adapté.

Acm doivent être informés des risques qu'ils encourent, notamment du risque théorique de sensibilisation. Seuls les personnels formés et informés devraient manipuler ces produits.

L'utilisation de dispositifs techniques visant à empêcher la formation d'aérosols et la dispersion des produits doit être recommandée pour la reconstitution des produits. L'utilisation de produits injectables proposés sous forme de seringues préremplies prêtes à l'emploi doit être favorisée.

Il convient d'éviter l'exposition externe et interne des travailleurs en prévenant les risques de blessures ou d'absorption accidentelle.

Des procédures claires en cas de bris et d'accident doivent être élaborées et enseignées à toute personne pouvant être exposée.

Il est recommandé de porter une,

voire deux paires de gants en latex ou en nitrile et de les changer toutes les 30 minutes lors de la reconstitution de produits toxiques. En cas de déchirure du gant, de contamination importante de ce dernier ou de passage de produit sous la manchette, les gants doivent être remplacés immédiatement.

Afin de réduire le plus possible les risques d'exposition inutiles, une décontamination des surfaces et des flacons après utilisation est recommandée pour toutes les substances ayant un caractère dangereux.

Le processus d'élimination des produits dangereux et du matériel contaminé doit être clairement décrit. Ils sont à traiter séparément des déchets communs afin d'éviter leur dissémination dans l'environnement.

Il est conseillé de respecter les interdictions et restrictions réglementaires à l'égard des femmes enceintes ou allaitant.

Des examens médicaux réguliers, en fonction des obligations réglementaires, doivent être effectués par le médecin du travail. Actuellement, aucun examen complémentaire systématique ne peut être conseillé. Lors des visites médicales, le médecin du travail s'attache à sensibiliser les salariés sur les risques liés aux Acm et sur leur prévention. Il dépiste les symptômes évocateurs de pathologie immuno-allergique. Enfin, il assure la traçabilité des expositions.

Il est important que le médecin du travail participe à l'évaluation des risques, à la mise en place des mesures de prévention ainsi qu'aux formations du personnel concerné.

Pour ce faire, le médecin du travail et les membres de l'équipe pluridisciplinaire doivent être sensibilisés aux risques liés à la manipulation des Acm.

CONCLUSION

L'utilisation des Acm en thérapeutique est en plein essor. Nombre d'entre eux sont déjà utilisés en thérapeutique, tandis que d'autres sont en phase d'essai.

Les données précliniques concernant les propriétés CMR des Acm sont souvent lacunaires, les études sur leur toxicité à long terme sont rares, celles sur leur toxicité en milieu professionnel exceptionnelles. Aussi, la dangerosité des Acm étant méconnue des manipulateurs, ces derniers n'accordent pas de priorité à la prévention des risques liés à leur utilisation.

En dehors des centres spécialisés en cancérologie, habitués à la manipulation de produits cytotoxiques, pour lesquels les recommandations sont bien établies, les mesures de prévention spécifiques à la manipulation des Acm ne sont pas mises en place.

Toutefois, la dangerosité de certains Acm est connue. Plusieurs ont une activité mutagène ou cancérogène ou sont toxiques pour la reproduction, et tous sont immunogènes. Il semble donc primordial de mettre en place des mesures de prévention limitant l'exposition aux Acm et de former le personnel à leur manipulation. Ces médicaments doivent être manipulés en respectant des mesures de sécurité pertinentes. Les interdictions et restrictions à l'égard des femmes enceintes et des mères allaitantes sont à respecter, en particulier lorsque l'exposition est probable. En outre, les blessures et l'absorption accidentelle doivent être évitées et déclarées.

De plus, il est indispensable de sensibiliser les acteurs de la santé au travail et d'informer les salariés sur les risques liés à une exposition aux Acm, notamment d'im-

Toxicité professionnelle des anticorps monoclonaux

munisation, qui mettent en jeu le bénéfice d'un éventuel traitement personnel à venir.

Ce travail préliminaire indique qu'il serait intéressant de mieux étudier la toxicité à long terme des Acm, également pour ceux qui sont encore en phase d'essai, et de compléter l'évaluation des risques en milieu professionnel en évaluant les pratiques dans un plus grand nombre de secteurs concernés.

POINTS À RETENIR

- Les travailleurs sont exposés aux Acm dans les domaines de production, du soin (cancérologie, rhumatologie...) et du diagnostic.
- Les propriétés cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques sont mal évaluées pour les différents Acm.
- Tous les Acm sont immunogènes. Les Acm humains sont les moins sensibilisants.
- Les Acm peuvent être vecteurs de molécules cytotoxiques et/ou radioactives.
- L'utilisation, pour les Acm, de l'indice de contact cytotoxique peut permettre de déterminer les mesures de prévention à mettre en œuvre.
- Il est conseillé de respecter les interdictions et restrictions réglementaires à l'égard des femmes enceintes ou allaitant.

BIBLIOGRAPHIE

- KÖHLER G, MILSTEIN C - Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 1975 ; 256 (5517) : 495-97.
- OLIVIER S, MEHTALI M - Les systèmes alternatifs de production d'anticorps monoclonaux thérapeutiques : avantages espérés pour le futur. *Méd Sci*. 2009 ; 25 (12) : 1163-68.
- COCHET O, CHARTRAIN M - Producing several hundred of kilograms of monoclonal antibodies for therapy : a constant challenge. *Med Sci*. 2009 ; 25 (12) : 1078-84.
- SCHEEN AJ - Nouvelles avancées dans l'utilisation des anticorps monoclonaux en thérapeutique. *Rev Méd Liège*. 2009 ; 64(5-6) : 253-56.
- ZAFIR-LAVIE I, MICHAELI Y, REITER Y - Novel antibodies as anticancer agents. *Oncogene*. 2007 ; 26 (25) : 3714-33.
- HALSEN G, KRÄMER I - Assessing the risk to health care staff from long-term exposure to anticancer drugs-the case of monoclonal antibodies. *J Oncol Pharm Pract*. 2011 ; 17(1):68-80.
- NIOSH ALERT - Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. NIOSH Publication. 2004 ; 165.
- NIOSH List of Antineoplastic and other Hazardous Drugs in Healthcare Settings 2012. DHHS (NIOSH) Publication 2012-150 ; Cincinnati : NIOSH ; 2012 : 20 p.
- NIOSH List of new FDA drugs and warnings fitting NIOSH criteria for hazardous drugs, 2006 (www.cdc.gov/niosh/docket/archive/docket105.html).
- National Centralized Additives Service (CIVAS) group and British Oncology Pharmacy Association (BOPA) joint statement on the handling of monoclonal antibodies. *Hosp Pharm*. 2001 ; 8 : 153.
- Avastin. HAS, 2011 – (www.has-sante.fr/portail/jcms/c_763729/en/avastin).
- Soliris. Commission de la Transparence. Avis du 24 octobre 2007. HAS, 2007 – (www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5024_soliris_.pdf).
- Abciximab. Vidal, 2013 – (www.vidal.fr/substances/11965/abciximab).
- PIGNERET-BERNARD S, SAINT-LORANT G, DIVANON F - Innocuité des anticorps monoclonaux pour le manipulateur : mythe ou réalité ? À propos d'une enquête de pratiques professionnelles. *J Pharm Clin*. 2008 ; 27(4) : 227-33.
- CRÉPY MN - Dermatitis de contact professionnelles chez les personnels de santé TA 88. *Doc Méd Trav*. 2011 ; 125 : 121-39.
- ROUSSELIN X, STUCKER I - Les médicaments cytostatiques en milieu de soins. 1. Toxicité et risques professionnels. Fiche médico-technique TC 33. *Doc Méd Trav*. 1990 ; 43 : 215-25.
- ROUSSELIN X - Les médicaments cytostatiques en milieu de soins. 2. Recommandations pour la prévention des risques professionnels. Fiche médico-technique TC 36. *Doc Méd Trav*. 1991 ; 45 : 17-26.
- JOST M, RÜEGGER M, LIECHTI B, GUTZWILLER A - Sécurité dans l'emploi des cytostatiques, 3^e édition. 869/18.f.Lausanne : SUVA ; 2004 : 66 p.
- STAS P, LASTERS I - Immunogénicité de protéines d'intérêt thérapeutique : les anticorps monoclonaux thérapeutiques. *Méd Sci*. 2009 ; 25 (12) : 1070-77.
- PALLARDY M - Les complications "toxiques" liées à l'utilisation des anticorps monoclonaux. *Méd Sci*. 2009 ; 25 (12) : 1130-34.
- BAUDOUIN V, CRUSIAUX A, HADDAD E ET AL - Anaphylactic shock caused by immunoglobulin E sensitization after retreatment with the chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody basiliximab. *Transplantation*. 2003 ; 76 : 459-63.
- PAINTAUD G - Pharmacocinétique des anticorps monoclonaux. *Méd Sci*. 2009 ; 25 (12) : 1057-62.
- NHS Pharmaceutical Quality Assurance Committee. Guidance on handling of monoclonal antibody (MAB) products. *Hosp Pharm*. 2005 ; 7/8 : 250.