

Année universitaire 2012-2013

**MÉMOIRE de D.E.S. de PHARMACIE HOSPITALIÈRE**

**THÈSE**

**pour le**

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**par**

**LOISON Geoffrey**

**né le 22 mars 1986 à Angers (49)**

**soutenue publiquement le Mercredi 9 octobre 2013**

**Mise en place des doses standards de chimiothérapie  
au Centre Hospitalier du Mans**

**JURY :**

**Président :** **M. Frédéric LAGARCE**, Pharmacien, PU-PH, CHU d'Angers  
**Directeur :** **Mme Anne-Marie VIDAL**, Pharmacien, Praticien attaché, CH du Mans  
**Membres :** **Mme Catherine NAVEAU-PLOUX**, Pharmacien, PH, CH du Mans  
**M. le Docteur Gilles DOLLO**, Pharmacien, MCU-PH, CHU de Rennes



# SOMMAIRE

<i>Sommaire</i>	2
<i>Liste des enseignants</i>	4
<i>Engagement de non plagiat</i>	7
<i>Remerciements</i>	8
<i>Liste des Abréviations</i>	9
<b>I) Introduction</b>	<b>11</b>
A. Organisation actuelle de l'unité de reconstitution des chimiothérapies	12
B. Enquête sur les délais entre l'arrivée du patient et l'administration de son traitement	18
C. Objectif de l'étude	21
<b>II) Etude de faisabilité</b>	<b>23</b>
A. Mode de calcul actuel de la posologie des anticancéreux au CHM	23
1. Historique	23
2. Remise en question du mode de calcul	24
2.1 Différentes formules de calcul de la SC	24
2.2 Pharmacocinétique des anticancéreux	26
2.3 Variabilités interindividuelles	28
2.4 Les alternatives de calcul des posologies d'anticancéreux	32
B. Concept de « Dose-Banding » (DB)	34
1. Définition et historique	34
2. Enquête auprès des centres français	36
3. Avantages et inconvénients	37
C. Sélection des molécules éligibles aux doses standards	40
1. Critères de choix	40
1.1 Volume des préparations	40
1.2 Stabilité	41
1.3 Homogénéité des dosages	41
1.4 Coût	41
1.5 Temps de préparation	42
2. Application au CH du Mans	42
2.1 Nombre de préparations	42
2.2 Stabilité des molécules après dilution	43
2.3 Coût des molécules	44
2.4 Sélection des dosages standards pour chaque molécule	44
2.4.1 Fluorouracile	45
2.4.2 Cyclophosphamide	50
2.4.3 Paclitaxel	53

<b>III) Mise en place pratique</b>	<b>56</b>
<b>A. Services de soins</b>	<b>56</b>
1. Les infirmières (IDE)	56
2. Les prescripteurs	57
<b>B. URC</b>	<b>58</b>
1. Outil utilisé : Module « doses standards » du logiciel Chimio®	58
1.1 Programmation	58
1.2 Outil de gestions des préparations des DS	59
1.3 Programme d'attribution	59
2. Changement des pratiques	60
2.1 La fabrication	60
2.2 Stockage	61
2.3 Contrôle	61
2.4 Quarantaine	62
2.5 Attribution des poches standardisées à un patient	62
2.6 Etiquetage	62
3. Ressources documentaires	63
4. Sélection des doses standards	64
4.1 Poches de 5FU	64
4.2 Diffuseurs de 5FU	65
4.3 Cyclophosphamide	65
4.4 Paclitaxel	66
5. Difficultés rencontrées	66
5.1 Module « doses standards »	66
5.1.1 Etiquetage- Traçabilité des informations	66
5.1.2 Régénération d'une dose standard	66
5.1.3 Préparation des diffuseurs	67
5.1.4 Gestion de stock	67
5.2 Automatisation	67
<b>C. Retour d'expérience</b>	<b>68</b>
1. Poches 5FU de 800 mg	68
2. Poches 5FU de 700 mg	71
<b>IV) Discussion</b>	<b>73</b>
<b>V) Conclusion</b>	<b>79</b>
<b>Annexe</b>	<b>80</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>101</b>

## **Liste des enseignants**

Année Universitaire 2012-2013

<b><i>PROFESSEURS</i></b>	<b><i>Disciplines</i></b>
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie
BOUET Gilles	Chimie Physique Générale et Minérale
BOURY Franck	Biophysique
CALENDA Alphonse	Biologie Moléculaire - Biotechnologie
DUVAL Olivier	Chimie Thérapeutique
FOUSSARD Françoise	Biochimie Générale et Clinique
JARDEL Alain	Physiologie
LAGARCE Frédéric	Pharmacotechnie-Biopharmacie
MAHAZA Chetaou	Bactériologie - Virologie
MARCHAIS Véronique	Bactériologie et Virologie
MAURAS Geneviève	Biologie Cellulaire
MAURAS Yves	Toxicologie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale – Chimie analytique
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie
ROBERT Raymond	Parasitologie et Mycologie médicale
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistiques
SERAPHIN Denis	Chimie Organique
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie

***MAITRES DE CONFERENCES***

ANNAIX Véronique

BASTIAT Guillaume

BAGLIN Isabelle

BATAILLE Nelly

BENOIT Jacqueline

CLÈRE Nicolas

CORVEZ Pol

DERBRE Séverine

***Disciplines***

Biochimie Générale et Clinique

Biophysique pharmaceutique et biostatistiques

Pharmaco - Chimie

Biologie Cellulaire et Moléculaire

Pharmacologie et Pharmacocinétique

Pharmacologie

Sémiologie

Pharmacognosie

**MAITRES DE CONFERENCES**

DUBREUIL Véronique  
ÉVEILLARD Matthieu  
FAURE Sébastien  
FLEURY Maxime  
GALLAND Françoise  
GIRAUD Sandrine  
GUILET David  
HELESBEUX Jean-Jacques  
JOLIVET Jean-Paul  
KHAN Mustayeen  
LANDREAU Anne  
LARCHER Gérald  
LE RAY Anne-Marie  
LICZNAR Patricia  
MALLET Marie-Sabine  
MAROT Agnès  
MILTGEN-LANCELOT Caroline

NAIL BILLAUD Sandrine  
OGER Jean-Michel  
PECH Brigitte  
SCHINKOVITZ Andréas  
TRICAUD Anne

**A.H.U.**

SPIESSER-ROBELET Laurence

**PRAG (Professeurs Agrégés)**

HANOTTE Caroline  
ROUX Martine

**PRCE (Professeurs certifiés affectés dans  
l'enseignement supérieur)**

GENARD Nicole  
LECOMTE Stéphane

**Disciplines**

Chimie Analytique  
Bactériologie - Virologie  
Pharmacologie Physiologie  
Immunologie  
Biophysique  
Biologie moléculaire et cellulaire  
Chimie Analytique  
Chimie Organique  
Biophysique  
Chimie Générale et Minérale  
Botanique  
Biochimie Générale et Clinique  
Valorisation des substances naturelles  
Bactériologie - Virologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Parasitologie et Mycologie médicale  
Management et gestion des organisations  
de santé  
Immunologie  
Chimie  
Pharmacotechnie  
Pharmacognosie  
Biologie Cellulaire

**Disciplines**

Pharmacie clinique et Éducation Thérapeutique

**Disciplines**

Economie – Gestion  
Espagnol

## ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je soussigné, **LOISON Geoffrey** déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

Signature :

## **Remerciements**

Je tiens tout d'abord à remercier M. le Professeur Frédéric Lagarce, président de mon jury ainsi que M. Dollo d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, veuillez trouver ici mes sincères remerciements.

Un grand merci également à Mme Naveau-Ploux Catherine d'être membre de mon jury malgré son planning chargé et de m'avoir fait partager votre expérience et sa générosité pour ma thèse ainsi que durant toute ma dernière année d'internat.

Je tiens particulièrement à remercier Mme Vidal Anne-Marie ma directrice de thèse pour sa patience, sa volonté sans oublier sa bonne humeur d'avoir dirigé, relu et corrigé mon travail. Un grand merci à toi.

Je souhaite remercier également l'ensemble de l'équipe de l'unité de reconstitution des chimiothérapies du centre hospitalier du Mans pour leur aide à la réalisation de cette thèse et, plus largement, je souhaiterais adresser un grand merci à toute l'équipe de la pharmacie du Mans (secteur médicament, dispositifs médicaux...) pour leur bonne humeur et leur gentillesse...ne changez rien.

Je remercie également Caroline, ma « stagiaire » pour sa disponibilité, ses nombreuses corrections et ses précieux conseils en informatique. Bon courage à toi dans ton nouveau poste.

Je souhaite maintenant remercier ma « pacsée », Anne-lise, pour sa patience et son amour depuis notre rencontre en deuxième année de pharmacie. Je te souhaite également bon courage pour ton mémoire, après lequel, nous pourrons commencer une nouvelle vie.

Je souhaite également dire un grand merci à toute ma famille (Sophie, Matéis, cousins, oncles...) et plus particulièrement à mes parents (Sylvie et Georges) et à mon frère Yann pour votre présence dans les bons comme dans les mauvais moments. A mon frère Frédéric, à qui nous pensons tous les jours et qui nous manque tant.

Enfin, un grand merci à tous mes amis de fac (Aurélien, le deuxième Loison, Charles (pour avoir ramassé mon crayon) etc...), à mes amis internes (Clément, Khaled, Aurélien, et mon co-interne du moment François...merci pour ta disponibilité...au baby-foot !!!), à tous mes amis d'enfance (bûche, Tom, Kévin, Mika, Thibault (aussi pour ta relecture de dernière minute !!) et à tous les autres qui m'ont permis de décompresser durant la rédaction de cette thèse.

## **Liste des Abréviations**

3D	Tri dimension
5FU	5 Fluorouracile
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARN	Acide ribonucléique
ARS	Agence Régionale de Santé
ASC	Aire Sous la Courbe
BPP	Bonnes Pratiques de Préparation
CHM	Centre Hospitalier du Mans
Cl	Clairance
CYP	Cytochromes
DB	Dose Banding
DCI	Dénomination Commune Internationale
DPD	Dihydropyrimidine déhydrogénase
DS	Doses standards
ERMBT	Erythromycin Breath Test
ETP	Equivalent Temps Plein
F	Biodisponibilité
FEC	5 Fluorouracile, Epirubicine, Cyclophosphamide
FOLFIRI	Acide Folinique, 5 Fluorouracile, Irinotecan
FOLFOX	Acide Folinique, 5 Fluorouracile, Oxaliplatine
FUTP	Fluorouridine Triphosphate
GFR	Débit de filtration Glomérulaire

HPLC	Chromatographie Liquide Haute Performance
IDE	Infirmière Diplômée Etat
IMC	Indice de Masse Corporelle
IV	Intraveineuse
LSN	Limite Supérieur à la Normale
LV5FU2	Acide Folinique, 5 Fluorouracile
MO	Mode opératoire
NaCl	Chlorure de Sodium
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
PPH	Préparateur en Pharmacie Hospitalière
PSM II	Poste de Sécurité Microbiologique de type 2
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
RCP	Résumé des Caractéristiques des Produits
SC	Surface Corporelle
SN 38	7-Ethyl-10-hydroxycamptothecin
UGT1A1	Uridine Diphosphate Glucuronosyltransférase 1A1
URC	Unité de Reconstitution des Chimiothérapies
ZAC	Zone à Atmosphère Contrôlée

## I) Introduction

Depuis la circulaire n° 678 du 3 mars 1987<sup>1</sup>, qui préconise des précautions minimales<sup>1</sup> pour la préparation et le circuit général des cytotoxiques, la reconstitution des anticancéreux est effectuée par les pharmacies à usage intérieur (PUI) des établissements de santé. Cette pratique est régit par les bonnes pratiques de préparations (BPP)<sup>2</sup>. Ces BPP définissent les règles garantissant la qualité du produit final et la sécurité des patients ainsi que du personnel. Ces bonnes pratiques ont été rendues opposables par l'arrêté du 22 juin 2001.

En 2011<sup>3</sup>, l'incidence des cancers augmente en France avec 365 000 nouveaux cas diagnostiqués. Cette incidence est à comparer avec une mortalité toujours en baisse (147 500 décès en 2011). Cette mortalité recule grâce, notamment à l'utilisation de nouvelles thérapeutiques et à une meilleure prise en charge générale des patients (diagnostic, soins de support). La conséquence d'une augmentation de l'incidence et d'une baisse de la mortalité est l'accroissement du nombre de personnes traitées et par conséquent un accroissement du nombre de préparations réalisées par les pharmacies à usage intérieur des établissements possédant une activité d'oncologie.

Cet accroissement d'activité est malheureusement réalisé à effectif constant au vu des politiques de recrutement actuel des centres hospitaliers. Chaque pharmacie doit donc améliorer sa productivité pour satisfaire les demandes des services de soins.

Dans une démarche d'amélioration des outils de production, le concept des doses standards (DS) a été mis en place dans l'unité de reconstitution des chimiothérapies (URC) du centre hospitalier du Mans (CHM). L'objectif de mon travail a été d'évaluer la faisabilité de ce concept puis de réaliser la mise en place pratique de cette nouvelle organisation.

## **A. Organisation actuelle de l'unité de reconstitution des chimiothérapies**

Le centre hospitalier du Mans est un hôpital pavillonnaire de 1700 lits de médecine et de chirurgie. Les « spécialités » d'oncologies traitées au CHM sont la pédiatrie, la pneumologie, la dermatologie, l'hématologie, la gynécologie et la gastro-entérologie.

La préparation des anticancéreux destinés, à la voie parentérale est réalisée au sein de l'URC de la PUI et répond à l'ensemble des exigences des bonnes pratiques de préparation des médicaments stériles<sup>2</sup>. Ces préparations sont destinées à des patients donnés et sont utilisées extemporanément.

Le circuit des préparations anticancéreuses est totalement informatisé par le logiciel Chimio® de Computer Engineering.

- Equipements et locaux

Depuis 2009, un isolateur deux postes destiné, à la préparation des produits toxiques stériles et un isolateur un poste destiné à la préparation des produits stériles non toxiques (cerezyme®, remicade®, myozyme®, collyres...) ont été mis en service en remplacement de l'ancienne zone de production. Elle se composait de deux hottes à flux laminaire. Ces deux isolateurs sont en surpression pour limiter tous risques de contamination des préparations. Ils sont situés en zone à atmosphère contrôlée de classe D, comme le définit les BPP<sup>2</sup>. Cette zone de production possède des armoires à température ambiante et des réfrigérateurs (+5°C +/- 3°C) où sont stockés les matières premières et le matériel nécessaire à la reconstitution.

L'URC a été conçue de manière à respecter la marche en avant des produits de chimiothérapie. Les matières premières sont débarrassées de leurs emballages primaires dans une zone de décartonnage, puis passées dans la zone de production par l'intermédiaire d'un sas sécurisé, permettant de garantir le gradient de pression (15 et 50 Pa). De l'autre côté de la zone à atmosphère contrôlée (ZAC), les produits finis (poches, seringues, diffuseurs...) sont transférés dans une zone de libération par l'intermédiaire d'un sas

sécurisé. Cette salle de libération est également la zone de stockage des chimiothérapies en attente de départ après leur libération. Enfin, il existe une zone d'habillage pour l'entrée et la sortie du personnel séparée de la ZAC par un sas sécurisé.

Les locaux et les équipements sont soumis régulièrement à des contrôles pour garantir la qualité de la zone de production (contrôles microbiologiques et particulaires). Ces contrôles sont définis par des procédures et par des modes opératoires (périodicité, fréquence, conformité), présents dans notre manuel d'assurance qualité.

- Personnel

L'équipe est composée de 4,6 préparateurs en pharmacie (PPH) équivalent temps plein (ETP), de 1,8 pharmacien (ETP), d'1 interne en pharmacie ainsi que de 2 agents d'entretiens.

Les préparateurs en pharmacie reçoivent une formation théorique et pratique de 3 semaines avant de pouvoir travailler en zone de production. Elle comprend une partie sur les règles d'hygiène et d'habillage et une partie sur les règles de manipulations en isolateur des produits anticancéreux.

Les agents d'entretiens reçoivent également une formation adaptée à l'entretien des zones à atmosphères contrôlées.

- Activité

L'URC est ouverte de 8h à 16h15, du lundi au vendredi.

Le nombre de préparations de chimiothérapie réalisées par l'URC est en nette augmentation depuis plusieurs années (cf. figure 1). Pour l'année 2012, ce nombre s'élève à 14 345 préparations (+8% d'augmentation par rapport à 2011). La production moyenne est de 55 préparations par jour. En 2012, 886 patients ont reçu un traitement provenant de l'URC.

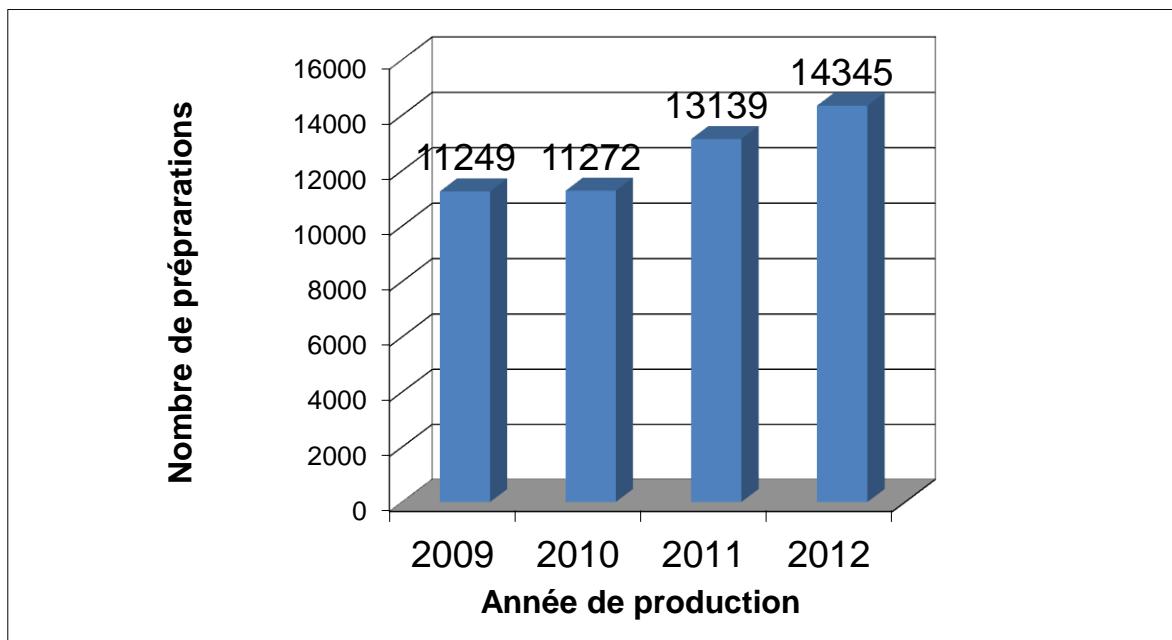


Figure 1 : Nombre de préparations de chimiothérapie réalisées par an depuis 2009 par l'URC au CHM.

- Circuit des chimiothérapies

Le processus des chimiothérapies injectables se décompose en plusieurs étapes (cf. figure 2).

- *Inclusion dans un protocole*

C'est l'étape initiale avant toute prescription. Elle est réalisée par un médecin spécialisé en oncologie ou en hématologie. Chaque protocole est validé par l'équipe médicale et pharmaceutique. Celui-ci décrit les doses protocolaires avec leur solvant, leur temps et leur ordre d'administration ainsi que les protocoles associés (antiémétiques, hydratation, acide folinique...).

- *Prescriptions*

A partir de cette inclusion, le médecin prescrit sur le logiciel Chimio® en définissant la dose. Celle-ci est fonction du protocole, des caractéristiques physiques du patient (masse, IMC, clairance à la créatinine...) et de sa tolérance aux traitements (effets secondaires, résultats biologiques).

- *Validation pharmaceutique*

Le pharmacien analyse la prescription (respect de l'indication, intervalle libre, poids...) et valide l'ordonnance. Il décide de sa mise en production (édition des fiches de fabrication et des étiquettes), après avoir reçu le « OK » médical (accord médical).

- *Fabrication et contrôle*

Cette étape est réalisée par les préparateurs en pharmacie dans l'isolateur réservé aux cytotoxiques. Une préparation des paniers de stérilisation est réalisée à l'aide de la fiche de fabrication puis ils sont mis à stériliser dans les sas de l'isolateur pendant 10 minutes. La préparation est effectuée par un ou deux préparateurs en suivant le mode opératoire présent sur chaque fiche de fabrication. Un contrôle visuel des volumes, des solvants et des molécules (numéro de lot, concentration...) est réalisé par un autre préparateur présent dans la ZAC. Tous ces contrôles sont tracés sur la fiche de fabrication et l'ordonnance.

- *Libération*

Les préparations d'un même patient sont libérées par le pharmacien au vu de la prescription et du dossier de lot (fiches de fabrication).

- *Transport*

Enfin, la dernière étape est le transport de ces préparations de la PUI aux services de soins par une équipe dédiée à cette activité, avec des heures de passages fixes.

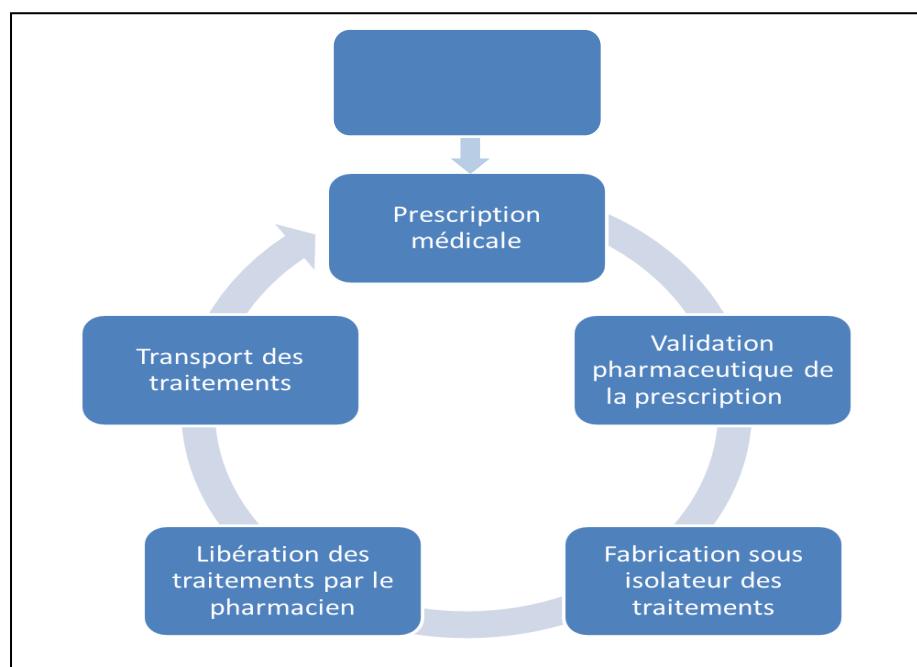


Figure 2: Circuit d'une chimiothérapie au CHM.

En plus de cette activité de chimiothérapie, l'équipe de l'URC réalise d'autres préparations non cytotoxiques (collyres, cerezyme<sup>®</sup>, remicade<sup>®</sup>...). Leur nombre est d'environ 1000 par an représentant près de 7% de l'activité totale. Elles sont réalisées préférentiellement durant les périodes où l'activité oncologique est moins dense (les après-midis).

Ces activités sont indispensables et peuvent représenter une grande valeur ajoutée pour le CHM (par exemple centralisation du remicade<sup>®</sup> avec une économie estimée à 30000€/an) et seront en augmentation durant les prochaines années.

En conclusion, le nombre de préparations réalisées par l'URC est en constante augmentation (activité oncologique et autres préparations). L'URC est conforme au BPP<sup>2</sup> garantissant la qualité de notre production. Cette exigence ne doit pas être remise en question malgré l'augmentation de notre activité. C'est pourquoi, il est nécessaire d'évaluer les pratiques régulièrement pour connaître la satisfaction des services de soins et les déviations possibles.

## B. Enquête sur les délais entre l'arrivée du patient et l'administration de son traitement

Une enquête est réalisée tous les ans, sur une période de 2 semaines, pour recenser les délais entre l'arrivée du patient et l'administration de son traitement (cf. figure 2). Elle est réalisée pour les principaux services prescripteurs de préparations de cytotoxiques (onco-hématologie, pneumologie, dermatologie). L'objectif est d'évaluer le circuit et le délai de mise à disposition des traitements ainsi que le temps d'attente du patient entre son arrivée et l'administration de sa cure (délai global).

Cette enquête est réalisée à l'aide d'une fiche qui suit le « parcours » des préparations (cf. annexe 1), où les temps importants y sont reportés par les différents intervenants. Les fiches sont ensuite collectées et analysées pour obtenir des données sur l'ensemble du circuit des préparations.

Les différents temps étudiés dans l'enquête sont le délai de prescription (entre l'arrivée du patient et le « OK » médical), le délai pharmacie (du « OK » médical à la libération), le délai transport (de la libération à la livraison dans le service) et le délai « d'administration » (de la livraison à l'administration). L'enquête a pour objectif d'analyser ces différents temps et de proposer des améliorations.

Pour l'année 2013, les données du délai global sont représentées dans le tableau 1:

Tableau 1 : Temps calculés entre l'arrivée du patient et l'administration en 2013.

Délai arrivée du patient/administration	
Moyenne	3h20
Médiane	3h20
Extrêmes	0 min-9h30

Nous pouvons remarquer que le délai médian est de plus de 3 heures pour un patient. Il ne faut pas oublier d'ajouter à celui-ci la durée d'administration des traitements pour obtenir la durée totale de séjour d'un patient.

De nombreux établissements ont cherché à connaître le ressenti des patients à travers diverses enquêtes de satisfaction<sup>4-8</sup>. Comme le précise l'étude menée par Kallen et al<sup>9</sup>, le degré de satisfaction des patients va agir sur l'acceptation du traitement administré. Il est donc important de s'en préoccuper et de chercher à le minimiser.

L'équipe de Paterson<sup>10</sup> confirme que ce délai d'attente est préjudiciable dans la compliance du suivi pour les patients atteints de maladies chroniques. Sandoval<sup>11</sup> a montré que sur près de 1 800 personnes recevant une cure de chimiothérapie, 70% des patients trouvaient leur temps d'attente trop long. Anderson<sup>4</sup> a, quant à lui, permis de préciser que c'était le délai d'attente des traitements et non le temps de la consultation qui était préjudiciable. Enfin, l'étude de Thomas<sup>12</sup> a montré elle aussi que, sur 252 patients, 49% d'entre eux trouvent le délai d'attente de leur traitement trop long.

D'autres publications<sup>5,13</sup> ont demandé aux patients et aux personnels de santé les axes d'amélioration à envisager pour les séjours à l'hôpital. Elles ont montré que le principal point à améliorer était la diminution du délai d'attente des patients.

La pharmacie du CHM cherche donc à diminuer ce temps d'attente en agissant sur le temps « pharmacie », c'est-à-dire le délai entre le « OK » médical et la libération de la préparation. Les autres temps ne sauront pas repris dans notre étude car ils ne sont pas sous la responsabilité de la pharmacie (exemple : transport). Les résultats pour l'enquête de 2013 du délai « pharmacie » sont répertoriés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Temps calculés entre le « OK » médical et la libération pharmaceutique en 2013 à la PUI du CHM

Type de délai	Délai ok/stérilisation	Délai stérilisation/contrôle	Délai contrôle/libération	Total
<b>Moyenne</b>	<b>25 min</b>	<b>37 min</b>	<b>8 min</b>	<b>1h10</b>
<b>Médiane</b>	<b>28 min</b>	<b>36 min</b>	<b>5 min</b>	<b>1h09</b>
<b>Extrêmes</b>	<b>1 min à 1h34</b>	<b>13 min et 1h18</b>	<b>0 min à 1h</b>	<b>10 min à 3h08</b>

Nous pouvons observer que le délai pharmacie (moyenne de plus d'une heure) est responsable de près d'un tiers du délai global (environ 3 heures). Ce délai est important par rapport à d'autres centres français pour lesquels le délai pharmacie a été étudié. En effet, le délai retrouvé dans ces centres<sup>14,15</sup> était inférieur à une heure entre la validation médicale et la libération des traitements.

Les étapes ont été décomposées afin de dégager les points à améliorer.

L'étape entre le « OK » médical et le début de la stérilisation comprend la validation pharmaceutique et la préparation des paniers par le préparateur (moyenne de 25 minutes). Le temps de validation pharmaceutique ne peut pas être estimé avec précision, une partie des validations étant réalisées dans la mesure du possible la veille de la fabrication.

La seconde étape est le temps de fabrication de l'ensemble des traitements (moyenne de 37 minutes). Ce temps est le résultat du travail de préparation effectué par les préparateurs dans l'isolateur. Il est difficilement compressible car il comprend 10 minutes de stérilisation pour l'entrée des matières premières (pour environ 4 préparations) en zone de travail et 4 minutes de rinçage pour la sortie des préparations terminées. Il faut ajouter à ce temps, le travail du préparateur pour la reconstitution des produits ainsi que le contrôle. Ce délai est nécessaire à l'obtention d'une qualité optimale des préparations.

La dernière étape est la phase de libération des traitements, réalisée par le pharmacien qui est négligeable par rapport aux autres délais (moyenne de 8 minutes).

Au vu des résultats de l'enquête et des publications<sup>4-9</sup> sur l'importance d'une diminution du délai d'attente du patient, l'équipe de la pharmacie a cherché un moyen de réduire le délai entre le « OK » médical et la libération des préparations. Une des propositions faites par l'équipe pharmaceutique est de réaliser des préparations à l'avance. Dans ces conditions, le délai entre le « OK » médical et le contrôle disparaît puisque les doses sont prêtes à l'emploi. La qualité des préparations reste maximale car elles sont toujours fabriquées à l'URC selon les BPP.

Ces exigences répondent au concept de « doses banding » (DB) ou doses standards (DS) en français<sup>16</sup>. Il permet de substituer les doses prescrites par le médecin dans une limite acceptable par des doses standards (DS) qui sont préparées à l'avance.

### **C. Objectif de l'étude**

Le but de l'étude est de permettre la mise en place dans notre établissement des doses standards préparées à l'avance. Ce changement de pratiques a pour principal objectif de diminuer l'attente des patients entre le « OK » médical et l'administration de leur traitement en supprimant le temps de fabrication.

L'objectif secondaire est de lisser notre activité pour diminuer le risque d'erreur lors des périodes de forte activité et de dégager du temps supplémentaire pour l'équipe de pharmacotechnie afin de réaliser d'autres activités (reconstitution du remicade®).

Notre démarche a été dans un premier temps de réaliser une étude de faisabilité de cette pratique pour l'établissement. Elle a consisté tout d'abord à comprendre les pratiques de prescription avec une réflexion critique sur le calcul actuel de la posologie des molécules anticancéreuses.

Puis nous avons défini le principe de doses standards et les conséquences engendrées par celui-ci grâce à une enquête sur les PUI des établissements français ayant une expérience dans la production de doses standards. Nous avons également étudié les préparations pouvant être standardisées au CHM.

A la suite à cette étude, nous avons défini les molécules et les dosages pouvant être standardisés. Sa mise en place pratique a nécessité une adaptation de la part des services de soins ainsi que de la pharmacie.

Enfin, après 3 mois de production nous avons pu dresser un premier bilan de cette nouvelle activité.

## II) Etude de faisabilité

### A. Mode de calcul actuel de la posologie des anticancéreux au CHM

#### 1. Historique

Les anticancéreux ont un mode de prescription particulier, dû à leur index thérapeutique étroit. Cet index signifie que la dose toxique est proche de la dose efficace. C'est pourquoi, dès l'apparition des premières molécules les médecins ont cherché à individualiser les doses prescrites pour être dans la zone d'efficacité mais en dessous de la zone toxique quel que soit le patient.

L'étude du Pinkel et al<sup>17</sup> a montré l'intérêt de calculer la posologie selon la surface corporelle (SC) sur des animaux (rats, souris, hamster...) et sur les humains (enfants et adultes). Elle a permis de tester la posologie de 4 molécules anticancéreuses (méthotrexate, actinomycine D, triethylenethiophosphoramide, méchloréthamine) selon le poids ou la SC. Les résultats ont montré que les doses reçues étaient plus corrélées à la surface corporelle qu'au poids des individus. En effet, certaines fonctions organiques (la filtration glomérulaire, le volume sanguin)<sup>18,19</sup> sont corrélées à la SC et non au poids des patients. Depuis cette étude, la recherche des posologies lors des essais précliniques (chez l'animal) et cliniques (phase I, II...) des molécules anticancéreuses est réalisée en fonction de la SC. Ce mode de calcul est conservé lorsque les molécules obtiennent l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

## 2. Remise en question du mode de calcul

Depuis les années 1990, de nombreuses publications tendent à remettre en question le modèle de calcul des anticancéreux en fonction de la surface corporelle.

### 2.1 Différentes formules de calcul de la SC

Pour son étude, Pinkel et ses collègues ont utilisé la formule de Dubois<sup>20</sup> pour calculer la surface corporelle des individus. Cette formule est contestée car elle n'a été calculée qu'à partir d'un panel de 9 individus (8 adultes et 1 enfant). De nombreuses études ont permis de développer d'autres formules de calcul (cf. tableau 3).

Tableau 3 : Liste des différentes formules pour calculer la surface corporelle.

Auteurs	Formules
<b>Dubois et Dubois</b> <sup>20</sup>	$SC (m^2)=0.20247 \times \text{taille}(m)^{0.725} \times \text{poids}(kg)^{0.425}$
<b>Mosteller</b> <sup>21</sup>	$SC (m^2)=[(\text{taille}(cm) \times \text{poids}(kg))/3600]^{1/2}$
<b>Haycock</b> <sup>22</sup>	$SC (m^2)=0.24265 \times \text{taille (cm)}^{0.3964} \times \text{poids}(kg)^{0.5378}$
<b>Gehan et George</b> <sup>23</sup>	$SC (m^2)=0.0235 \times \text{taille (cm)}^{0.42246} \times \text{poids}(kg)^{0.51456}$
<b>Boyd</b> <sup>24</sup>	$SC (m^2)=0.0003207 \times \text{taille (cm)}^{0.3} \times \text{poids}(g)^{(0.7265-(0.0188 \times \log(\text{poids}))}$

Dans son exposé, Gillian<sup>25</sup> compare les SC obtenues à partir des différentes formules pour 3 patients avec des poids et des tailles différentes (cf. tableau 4).

Tableau 4 : Comparaison des SC obtenues par les différentes formules pour 3 personnes .

		Variance par rapport à la moyenne (%)		Variance par rapport à la moyenne (%)		Variance par rapport à la moyenne (%)
<b>Taille (m)</b>	1.7		1.4		2.0	
<b>Poids (kg)</b>	75		120		60	
<b>SC (Dubois)</b>	1,86 m <sup>2</sup>	-1,59	1,98 m <sup>2</sup>	-9,59	1,91 m <sup>2</sup>	+4,95
<b>SC (Mosteller)</b>	1,88 m <sup>2</sup>	-0,53	2,16 m <sup>2</sup>	-0,17	1,82 m <sup>2</sup>	0
<b>SC (Haycock)</b>	1,89 m <sup>2</sup>	0	2,26 m <sup>2</sup>	+3,19	1,79 m <sup>2</sup>	-1,65
<b>SC (Gehan et George)</b>	1,90 m <sup>2</sup>	+0,53	2,23 m <sup>2</sup>	+1,83	1,81 m <sup>2</sup>	0,55
<b>SC (Boyd)</b>	1,91 m <sup>2</sup>	+1,06	2,32 m <sup>2</sup>	+5,94	1,77 m <sup>2</sup>	-2,75
<b>Moyenne</b>	<b>1,89 m<sup>2</sup></b>		<b>2,19 m<sup>2</sup></b>		<b>1,82 m<sup>2</sup></b>	

Au vu des résultats du tableau comparatif ci-dessus, nous pouvons remarquer qu'aucune formule ne donne le même résultat. Cependant, il semble que la formule de Mosteller soit la plus homogène par rapport aux autres alors que celle de Dubois possède la variabilité la plus importante.

L'étude de l'équipe de Verbraecken<sup>26</sup>, comparant les principales formules de calcul, a montré que la formule de Mosteller était la plus adaptée chez l'individu obèse tandis que la formule de Dubois avait tendance à sous-estimer la SC de cette population. Néanmoins, l'expérience de Yu<sup>27</sup> nous démontre que l'obtention d'une SC par la formule de Dubois permet d'obtenir des résultats comparables à une mesure par scanner anthropomorphique 3D.

La majorité de ces études ont été réalisées sur une population homogène et en bonne santé, ce qui n'est pas représentatif de la population traitée en oncologie. De plus, les différentes formules possèdent comme variables le poids et la taille des patients, qui sont rarement mesurées à chaque consultation.

En conclusion, ces études ont montré que le calcul de la SC est difficile à évaluer de manière précise et qu'il s'agit toujours d'une estimation et non d'une mesure exacte.

## ***2.2 Pharmacocinétique des anticancéreux***

La pharmacocinétique étudie le devenir d'un médicament dans l'organisme. Elle peut être schématisée en 4 étapes (absorption, distribution dans l'organisme, métabolisation et élimination).

L'absorption des anticancéreux administrés par voie injectable est totale et ne varie pas en fonction des molécules. Seuls les médicaments par voie orale - de plus en plus nombreux dans l'arsenal thérapeutique - sont concernés par cette variable pharmacocinétique. Elle devra donc être prise en compte pour le calcul de leur posologie.

La distribution des médicaments s'effectue après leur passage dans le compartiment vasculaire pour atteindre l'ensemble de l'organisme. Une partie des molécules se lie aux protéines plasmatiques (albumine, acide  $\alpha$ 1 glycoprotéine...). Seule la partie libre est active pharmacologiquement. Les maladies (cachexie, métastase hépatique...) ou les comportements (prise de médicaments déplaçant l'équilibre) provoquant une diminution ou une augmentation de la fraction libre peuvent être responsables d'une modification de la toxicité ou de l'efficacité.

La métabolisation et l'élimination sont les deux principaux paramètres pharmacocinétiques responsables de la clairance des médicaments (Cl). Celle-ci se définit par l'ensemble des capacités de l'organisme à l'éliminer par unité de temps<sup>28</sup>. En règle générale, les deux principaux organes responsables de la clairance d'un médicament sont le rein et le foie :

- l'élimination rénale est la voie d'élimination principale pour les molécules hydrophiles. Les capacités totales sont le reflet de trois mécanismes : la filtration glomérulaire, l'excrétion tubulaire et la réabsorption tubulaire.
- l'élimination hépatique responsable de la métabolisation par des biotransformations (réactions de phase I = réactions d'oxydation-réduction réalisées par les cytochromes (CYP) ; réactions de phase II = réactions de conjugaison réalisées par des transférases) et de l'élimination de nombreuses molécules (passage dans les fèces par l'intermédiaire de la bile ou dans les urines).

L'aire sous la courbe (ASC) d'une molécule est une valeur pharmacocinétique définie par l'intégrale de la concentration plasmatique sur un intervalle de temps. Elle représente le taux d'exposition des cellules à un médicament déterminant son efficacité et sa tolérance<sup>28</sup>. L'ASC est égale au rapport de la dose absorbée multipliée par la biodisponibilité (F) sur la clairance du médicament :

$$ASC = (Dose \text{ absorbée} \times F) / Cl$$

La biodisponibilité, définie par le pourcentage du médicament administré parvenant dans le compartiment central, est de 100% pour une molécule administrée par voie intraveineuse (IV), on obtient donc la formule suivante :

$$ASC = Dose / Cl.$$

D'après cette formule, les deux variables à ajuster pour obtenir une ASC optimale sont la dose administrée et les capacités d'élimination des individus pour chaque molécule administrée. La dose à administrer est l'unique variable ajustable pour obtenir une ASC optimale car les capacités d'élimination d'un individu ne sont pas modifiables.

Comme nous l'avons vu précédemment, cette individualisation a commencé par la prescription d'une dose selon la surface corporelle de chaque individu<sup>17</sup>. D'après notre formule ci-dessus, nous pouvons constater que la surface corporelle n'intervient pourtant pas dans le calcul de l'ASC des médicaments. Cette SC a été prise comme facteur individualisant car certaines publications<sup>18,19</sup> ont démontré une corrélation entre la SC et l'élimination rénale (nombre de néphrons, poids des reins). La corrélation entre la clairance d'une molécule et la SC des patients n'a été démontrée que pour quelques molécules : le paclitaxel dans l'étude de Smorembourg<sup>29</sup> et le busulfan par voie orale<sup>30</sup>.

En conclusion, seule la clairance d'un médicament permet de connaître son profil d'élimination et ainsi d'adapter la dose pour avoir une ASC optimale. Cette clairance n'est, dans la majorité des cas, pas reliée à la SC des patients<sup>31</sup>.

### 2.3 Variabilités interindividuelles

La clairance d'une molécule dépend du profil d'élimination de chaque molécule ainsi que des capacités individuelles de métabolisation et d'élimination. Depuis une vingtaine d'années, de nombreuses recherches ont été publiées sur la pharmacocinétique des molécules anticancéreuses remettant en cause l'utilisation de la SC dans le calcul de la dose optimale à administrer.

Un premier exemple de cette variabilité interindividuelle est l'étude de Diasio et Johnson<sup>32</sup>. Cette étude a montré que la métabolisation du 5 Fluorouracile (5FU) est sous la dépendance d'une enzyme, la dihydropyrimidine déhydrogénase (DPD). Les porteurs d'une enzyme fonctionnelle métaboliseront plus efficacement le 5FU en métabolites non toxiques (uracile et dihydrouracile) alors que les personnes déficientes en cette enzyme accumuleront le 5FU et auront donc un risque plus élevé de présenter des toxicités importantes<sup>33</sup> (décès, atteintes du tractus digestives et de la moelle osseuse...). La détection des déficits de cette enzyme est réalisée dans quelques centres en France mais n'est pas encore généralisé<sup>34</sup>. Il permet d'adapter la dose du 5FU en fonction de l'activité de l'enzyme DPD.

L'étude de Mathijssen<sup>35</sup> s'est intéressée à la pharmacocinétique de l'irinotecan. L'irinotecan est une prodrogue du SN 38 qui est 1000 fois plus actif que celui-ci. Ces deux drogues vont

subir différentes réactions dans l'organisme, sous la dépendance de nombreuses enzymes (oxydase, CYP P450, P-glycoprotéine, protéine transmembranaire...), responsables de leur élimination. Le profil d'élimination de chaque individu dépendra de la présence ou l'absence des différentes enzymes ainsi que de leur différence d'activité, ce qui est à l'origine d'une grande variabilité interindividuelle. Un des exemples<sup>36</sup> est la mutation, nommée UGT1A1\*28, du promoteur du gène codant la protéine UGT1A1, enzyme responsable de l'inactivation du SN 38 par glucuronidation. Cette mutation rend l'enzyme inefficace entraînant une augmentation des effets secondaires (myelosuppression) par augmentation de la concentration du métabolite actif (SN 38). La répartition de celle-ci a été étudiée dans les différentes populations. Les publications ont retrouvé un taux d'enzymes mutées chez 39% de caucasiens, 43% des africains et entre 13-33% des asiatiques<sup>37,38</sup>. Les génotypes différents entre les individus sont responsables d'une variabilité interindividuelle avec des différences de tolérance importante. Par conséquent, comme le conclut Mathijssen<sup>39,40</sup> la SC n'est pas reliée à la clairance de l'irinotecan. Il préconise donc l'utilisation d'une dose fixe.

L'étude de Clarke<sup>41</sup> au sujet du métabolisme du docétaxel a montré que la clairance de cette molécule est liée à l'activité du cytochrome P450, du taux d'albumine et de l'α-1-acidic glycoprotéine. Hirth et ses collègues<sup>42</sup> ont montré que la clairance du docétaxel est reliée à l'activité du CYP3A4, mesurée par ERMBT (Erythromycin Breath Test).

Beaucoup d'anticancéreux<sup>43,44</sup>, comme le docétaxel, sont métabolisés par les cytochromes P450 et comme la publication de Zhou<sup>45</sup> le souligne, il existe une grande variabilité de l'activité des cytochromes P450 entre les différentes populations et entre des individus d'une même population. Par exemple, entre 5 et 14% des caucasiens ne possèdent pas d'activité du CYP2D6 alors qu'ils ne sont que 0 à 5% chez la population d'origine africaine. De plus, le comportement (fumeurs par exemple), la consommation alimentaire (alcool, plantes...) et médicamenteuse (inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques) influent sur l'activité de ces cytochromes à l'origine de variations intra et interindividuelles<sup>44,46,47</sup>.

Un exemple de cette variabilité intra-individuelle a été démontré par l'étude Maezawa<sup>48</sup> qui a administré un inducteur enzymatique du CYP 3A4 (phénobarbital) chez 11 patients recevant du cyclophosphamide (endoxan®) comparé à des patients ne recevant pas le

phénobarbital. Les taux sanguins des métabolites actifs de l'endoxan® étaient supérieurs chez les patients prétraités démontrant l'influence des différences d'activités enzymatiques à l'origine de variations intra-individuelles.

En conclusion, la clairance des molécules anticancéreuses est sous la dépendance de nombreux paramètres pharmacocinétiques très différents selon les molécules. Dans la majorité des cas, il n'existe pas qu'une seule voie d'élimination mais une multitude avec des degrés différents d'activité. De plus, de nombreux facteurs (individuels, biologiques, environnementaux...) peuvent modifier ces paramètres. Enfin, ils ne sont pas tous identifiés ni mesurables en routine mais n'ont pour la plupart aucune corrélation avec la SC.

A l'analyse de ces quelques exemples et des avis de groupes d'experts<sup>36</sup>, la multitude des profils d'élimination existant pour chaque molécule et pour chaque patient ne permet pas pour le moment d'obtenir une stratégie thérapeutique individualisée. Quelques exemples de variabilités interindividuelles, pour des anticancéreux, sont répertoriés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Résumé des variations inter et intra-individuelles des principales molécules anticancéreuses.

Molécule	Sources de variabilités inter et intra-individuelle
<b>5 Fluorouracile</b> <sup>49,50</sup>	Mutation de l'enzyme DPD  Interactions médicamenteuses (cimétidine)
<b>Irinotecan</b> <sup>35,51</sup>	Mutation l'enzyme UGT1A1  Patient avec une bilirubine 1,5 et 3 fois la LSN  Inhibiteur (kétoconazole..) ou inducteur (anti épileptique...) enzymatique (CYP 3A4)
<b>Cyclophosphamide</b> <sup>48,52</sup>	Fonction rénale  Fonction hépatique  Inducteurs et inhibiteur enzymatique
<b>Docétaxel</b> <sup>53</sup>	Fonction hépatique (ASAT, Phosphatase alcaline, activité des cytochromes)
<b>Vinorelbine</b> <sup>54</sup>	Activité des CYP3A4
<b>Doxorubicine</b> <sup>55,56</sup>	Fonction hépatique (ASAT, bilirubine)  Activité de l'enzyme Carbonyl Reductase 1
<b>Rituximab</b> <sup>57</sup>	Peu de variations interindividuelles
<b>Carboplatine</b> <sup>58</sup>	Fonction rénale (GFR)
<b>Etoposide</b> <sup>59</sup>	Fonction rénale
<b>Pémétrexed</b> <sup>60</sup>	Fonction rénale (<45 ml/min Cl rénale) [134]
<b>Cisplatine</b> <sup>61</sup>	Multiple
<b>Gemcitabine</b> <sup>62</sup>	Activité de la cytidine deaminase

## 2.4 *Les alternatives de calcul des posologies d'anticancéreux*

Nous venons de voir que de nombreuses études ont montré que le calcul des posologies en fonction de la SC n'était pas adapté à la plupart des anticancéreux. Une des principales conséquences est le nombre de patients sous-dosés, comme l'a souligné Gamelin<sup>49</sup>, où 80% des patients - après une première dose de 5FU calculée selon la SC - étaient en dessous de l'ASC désirée.

Pour la population obèse, la pratique courante est de « caper » la SC à 2 m<sup>2</sup> ce qui revient à diminuer leur posologie. L'étude de Sparreboom réalisée en 2007<sup>63</sup>, démontre que cette pratique n'est pas à encourager car elle entraîne une diminution d'exposition (ASC) par rapport à l'utilisation du poids réel pour la majorité des molécules.

D'autres méthodes de calcul ont été développées pour essayer d'améliorer ou de rationaliser le calcul de la dose administrée.

La seule molécule cytotoxique actuellement prescrite en fonction des capacités d'élimination de chaque patient est le carboplatine. Selon son RCP, la dose à administrer est fonction du débit de filtration glomérulaire (GFR). Ce système de calcul de posologie est possible car la filtration glomérulaire, responsable de la majorité de l'élimination du carboplatine, est estimable à l'aide de clairance à la créatinine. L'étude de Calvert<sup>58</sup> a établi un lien entre la GFR et l'ASC désirée.

$$\text{Dose prescrite} = \text{ASC désirée} \times (\text{GFR} + 25)$$

Les anticancéreux cytotoxiques par voie orale sont apparus depuis une dizaine d'années (capécitabine, temozolomide). Ils ont été développés pour des prises à domicile permettant d'améliorer le confort de vie des patients. Ces doses restent calculées selon la SC mais la difficulté d'ajuster les doses avec des formes orales a rendu la standardisation et l'arrondi obligatoire. Une étude<sup>64</sup> sur l'emploi d'une dose fixe de capécitabine (3000 mg/jour pendant 14 jours) sur 45 patients dans le cancer du sein a montré la même efficacité qu'une dose calculée par la SC (2000mg/m<sup>2</sup>) permettant ainsi de simplifier le schéma thérapeutique.

Des publications<sup>39,61,63,65</sup> ont comparé les différences de variations interindividuelles entre des doses calculées avec la SC par rapport à une dose fixe pour plusieurs anticancéreux cytotoxiques (irinotecan, cisplatine, vinorelbine, docétaxel...), dans le but de rationaliser le

mode de prescription. Ces études ont démontré que le calcul selon la SC ne réduisait pas les variations interindividuelles par rapport à une dose fixe. L'étude de Baker<sup>66</sup> a montré que le calcul selon la SC ne diminuait pas la variabilité individuelle pour près de 28 médicaments anticancéreux sur les 33 étudiés.

La classe des anticancéreux non-cytotoxiques *per os* (inhibiteurs de tyrosines kinases, agents immuno-modulateurs...), ont leur posologie initiale fixée par le RCP à dose fixe et ne dépend plus de la SC du patient avec des ajustements possibles selon la tolérance. Certaines thérapies ciblées par voie injectable sont prescrites en fonction du poids des patients (bevacizumab, trastuzumab). L'alemtuzumab (Campath®) est un nouvel anticorps anti CD 52. Il est administré uniquement par voie sous-cutanée à doses fixes. Le développement d'études<sup>67</sup> et d'essais cliniques de phases II/III sur d'autres anticorps monoclonaux (trastuzumab, rituximab) pour valider l'injection sous-cutanée à doses fixes montre l'intérêt et la possibilité de standardiser le calcul de doses de ces immunoglobulines.

Pour le méthotrexate, le dosage sanguin après 48h, a permis d'identifier les patients à haut risque présentant un défaut d'excrétion. Cela a permis de réduire leurs doses et ainsi d'éviter des toxicités importantes<sup>68,69</sup>. Cette méthode des dosages sanguins a été utilisée également pour le 5FU dans une étude<sup>70</sup> de phase III dans le cancer colon-rectal permettant de réduire les toxicités de grade 3 ou 4 tout en augmentant le taux de réponse objective.

Certains modes de calcul de doses sont utilisés en routine et figurent aux RCP des anticancéreux (ex : carboplatine) alors que d'autres sont étudiés avec des résultats encourageants mais manquent de données pour être utilisés dans la pratique courante.

En conclusion, l'individualisation des traitements avec une seule et même variable pour l'ensemble des individus n'est pas envisageable. Les différents paramètres pour parvenir à éviter les variations interindividuelles (dosage d'activité des enzymes, dosage des concentrations plasmatiques...) ne sont pas encore adaptés en routine ou ne sont pas tous identifiés. De plus, le manque de données sur les calculs alternatifs et la maîtrise du mode actuel expliquent que les cliniciens continuent d'utiliser la SC pour déterminer la posologie des anticancéreux injectables.

## B. Concept de « Dose-Banding » (DB)

### 1. Définition et historique

La préparation des anticancéreux à des doses standardisées est un concept d'origine anglo-saxonne. Il est très répandu au Royaume-Uni en étant mis en place dans plus de 40 hôpitaux depuis 1996<sup>16,71,72</sup>. Il a été développé pour répondre à l'augmentation de la demande des traitements des patients hospitalisés et surtout pour ceux en hôpital de jour<sup>25</sup>.

Le concept de DB a été défini par Plumridge<sup>16</sup> comme un « système dans lequel, après un accord entre les prescripteurs et les pharmaciens, les doses des médicaments anticancéreux injectables calculées sur une base individuelle (surface cutanée) sont arrondies afin de déterminer des « intervalles » standards. Le maximum de variations entre les doses calculées et les « intervalles » standards ne doivent pas excéder plus ou moins 5% de la dose initialement calculée. Des séries de seringues ou de perfusions sont préparées par la pharmacie ou par des industriels permettant l'administration de ces doses standards ».

Les conséquences de ce mode de prescription ont été évaluées par Chatelut et al.<sup>73</sup> dans une étude comparant les ASC de 6 molécules anticancéreuses avec des posologies calculées selon la SC, le concept de DB et une dose fixe. Les résultats n'ont montré aucune différence significative des ASC pour 5 des 6 molécules testées entre les doses calculées selon la SC et le concept de DB. Concernant les ASC des molécules calculées selon des doses fixes, une différence significative était présente pour 4 des 6 molécules.

Une étude de Jenkins<sup>88</sup> a évalué la différence de tolérance pour des patientes traitées par le protocole « FEC » avec des doses calculées selon la SC par rapport à des doses arrondies (+/- 5%). Elle n'a pas montré de différence dans l'apparition d'effets secondaires entre les deux cohortes de patientes.

Le DB repose donc sur le fait que les doses reçues actuellement par les patients ne sont pas des doses personnalisées. En effet, nous avons vu qu'il était très compliqué d'obtenir une surface corporelle exacte (formule de calcul, physiologie du patient, mesure du poids et de la taille) et que d'autre part, ce mode de calcul des posologies d'anticancéreux ne permettait

pas de s'affranchir des variabilités interindividuelles. A partir de ce constat, la volonté de prescrire une posologie précise, au milligramme près, en fonction de cette surface corporelle n'est pas scientifiquement justifiable.

Selon ce concept anglo-saxon, il existe deux manières pour construire les « intervalles » standards.

- La première méthode est de créer des fourchettes de SC pour lesquelles on calcule la dose à administrer. Par exemple, Baker and Jones<sup>71</sup> ont décidé de fractionner les surfaces corporelles en intervalle de  $0.05m^2$  ( $1.40m^2$ ,  $1.45m^2$ ,  $1.50m^2$ ...) et de calculer une dose standard à chacun de ces intervalles en prenant en compte l'arrondi.
- La seconde est décrite par Plumridge<sup>16</sup> et consiste à réaliser des fourchettes de dose (par exemple tous les 50mg). La dose standard est le point médian de l'intervalle, la dose standard  $x$  aura un minimum de  $x-5\%x$  et un maximum de  $x+5\%x$ , en fonction de l'arrondi choisi (ici l'arrondi est de 5%) (cf. figure 3). Les doses calculées selon la SC pour un patient donné compris dans la fourchette sont remplacées par cette dose standard.

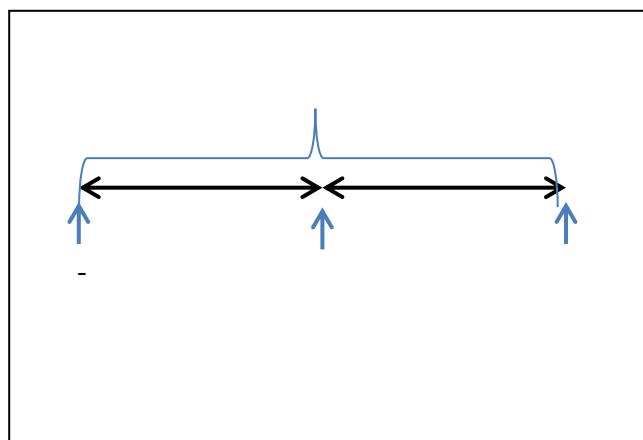


Figure 3 : Représentation graphique de l'intervalle couvrant une dose standard avec l'arrondi de 5%.

## 2. Enquête auprès des centres français

Notre enquête a porté sur les centres qui avaient eu une expérience dans la production des doses standards de chimiothérapie et s'est effectuée en décembre 2012. Les centres ont été identifiés soit par nos propres recherches soit par la société Computer Engineering qui nous a communiqué les centres « possédant » le module de doses standards de leur logiciel Chimio ®.

Notre investigation se présentait sous forme d'un questionnaire rapide (cf. annexe 2), communiqué par téléphone ou par mail. Il comportait une dizaine de questions sur la pratique générale et les changements engendrés par ce nouveau type de préparations.

Six PUI ont été recensées comme pratiquant la préparation de doses standards. Parmi ces centres, seulement 4 (APHP Saint-Louis, Institut Curie, CH de Poissy, CHU Clermont-Ferrand) ont une production effective de préparation à l'avance de doses standards et 1 centre (CHR Metz-Thionville) a eu une production mais celle-ci était arrêtée au moment de l'enquête. Le nombre de molécules standardisées est réduit de 3 à 6 molécules (paclitaxel, 5FU...) sauf pour un centre dans lequel la pratique est plus développée puisque 9 molécules sont représentées (CH de Poissy).

D'un point de vue du statut des préparations, la majorité des centres sont en accord pour qu'elles soient considérées comme des préparations hospitalières. Cette réponse nous a incités à les interroger sur les changements engendrés par ce nouveau statut.

Parmi ces modifications, la mise en place de contrôles qualités était le plus important. Le contrôle de stérilité effectué ne correspond pas à celui décrit dans la pharmacopée pour une préparation injectable stérile<sup>74</sup>. Il est remplacé par des contrôles paramétriques des conditions de fabrications (taux de particules, prélèvements de surface, tests de remplissages aseptiques...). Les contrôles quantitatifs et qualitatifs sont réalisés soit de manière automatisée (spectrophotométrie, gravimétrie...), soit par un contrôle visuel des volumes et des produits.

La perte des préparations fabriquées est très minime (<5%). L'ensemble des centres ayant mis en place cette pratique semblait satisfait et avait l'intention de la développer.

### 3. Avantages et inconvénients

- Organisationnel

Le principal intérêt recherché dans la mise en place des DB dans notre établissement est la diminution du temps d'attente des patients. Cela s'accompagne d'une prise en charge plus aisée des patients par le personnel soignant. Les cliniciens ne sont pas perturbés par la prescription des doses standards puisque la méthode de calcul des doses ne change pas et se fait toujours par le calcul de la SC.

Pour l'équipe de pharmacie, les avantages de cette nouvelle organisation sont multiples. La production de doses standards dans des périodes à plus faible activité permet de lisser l'activité et ainsi d'éviter l'accumulation des charges de travail à certains horaires, qui sont sources de stress, de retards de préparations et d'erreurs.

Ce lissage est indispensable pour continuer à fournir des prestations de qualité tout en absorbant une augmentation des préparations avec un effectif constant.

- Economique<sup>75</sup>

La recherche perpétuelle d'économies dans la situation financière de nos hôpitaux est une des missions du pharmacien hospitalier. L'utilisation complète des flacons des cytotoxiques grâce à la fabrication de doses standards permettront de réaliser des économies sans une remise en question de la qualité de nos préparations. En effet, pour certaines molécules, le prix peut être conséquent (par exemple : les anticorps monoclonaux). Les DS peuvent ainsi permettre des économies non négligeables pour les budgets de nos hôpitaux.

L'annulation d'une cure de chimiothérapie alors que celle-ci a déjà été préparée par la pharmacie reste une chose exceptionnelle. Cependant, lorsque cela se produit, les poches préparées doivent souvent être jetées engendrant une perte financière importante. L'utilisation de doses standards autorise la remise en stock de la poche sous réserve d'une bonne conservation et de la réattribuer ultérieurement à un patient.

- Amélioration des pratiques

La sécurisation de la production est un autre avantage apporté par la production de DS. En effet, l'analyse de risques de Bonan<sup>76</sup> suggère que le lissage d'activité diminue les risques d'erreurs. De plus, elle limite les risques de contaminations croisées par une production en campagne de plusieurs poches d'un seul dosage. La maîtrise de ce risque est demandée de plus en plus lors des inspections. La mise en place des doses standards est un des moyens pour y répondre.

De par leur volume constant, une automatisation du remplissage des contenants (poches, seringues...) est envisageable avec la production de doses standards. L'automatisation permet une augmentation de la productivité tout en garantissant la qualité de nos préparations.

La fabrication à l'avance permet aussi d'envisager un contrôle qualité des préparations (quantitatif et qualitatif). Ce contrôle était difficilement compatible avec les préparations extemporanées (temps de mise à disposition rallongé, perte du produit...).

Cependant, la mise en place des DS engendre inévitablement des inconvénients.

- Evolution des pratiques médicales et paramédicales

Pour certains prescripteurs, la standardisation du calcul des doses conduirait à un risque concernant la tolérance et/ou l'efficacité des molécules à marge thérapeutique étroite. Ce risque s'ajoute à l'approximation du calcul de la SC et de l'arrondi. Cette réticence doit être expliquée par l'équipe pharmaceutique et illustrée par des études montrant l'intérêt des doses standards et leur non-impact sur l'efficacité et/ou la tolérance d'un traitement. De plus, l'équipe médicale doit être consultée et doit donner son approbation à ce projet d'établissement. Les médecins et les pharmaciens doivent déterminer ensemble l'arrondi toléré (exemple : 5%).

Au Royaume-Uni, des doses prédéterminées peuvent être fabriquées en seringues permettant leurs associations pour constituer la dose standard à administrer au patient. Cette association est limitée, au maximum, à 3 seringues par patient. Cette pratique

engendre de nouveaux risques d'erreurs pour le personnel infirmier (oublis ou mauvaises associations de seringues).

- Dosage pédiatrique<sup>25</sup>

Le concept de « dose banding » n'est pas adapté à la population pédiatrique. En effet, chez cette population le volume de distribution, relié à la SC<sup>19</sup>, joue un rôle important dans la pharmacocinétique des anticancéreux. La différence d'âge et de corpulence rend très variable ce paramètre. De plus, la SC des enfants est généralement faible, imposant un calcul des posologies avec précision pour limiter les variations de doses qui peuvent être préjudiciable au vu des faibles volumes de distribution. De plus, le nombre de patients limités et leur SC de faible valeur par rapport aux autres patients ne permettent pas d'avoir un nombre de patients suffisants pour la mise en place de DS.

- Acquisition d'équipements

Comme nous l'avons vu dans les avantages, le passage à des préparations standardisées permet la fabrication en série. Elle n'est possible qu'avec l'acquisition d'automates (pompe, robot...) performants et validés. Ces équipements peuvent être acquis pour la production et pour les contrôles qualités (chromatographe, spectrophotomètre...). Les coûts engendrés par ces équipements (achat, maintenance, consommables) sont à évaluer avec les économies générées par les DS, l'augmentation de productivité et l'assurance qualité.

Ces équipements doivent être compatibles avec les équipements déjà en place à la PUI. Un cahier des charges complet et prenant en compte les différents points critiques devra être rédigé pour obtenir des appareils opérationnels et productifs.

- Nombre de molécules restreintes

Les molécules pouvant être standardisées et préparées à l'avance doivent posséder des caractéristiques particulières très contraignantes. Elles seront détaillées dans le paragraphe suivant (stabilité, quantité...).

Le nombre restreint des molécules éligibles à la standardisation et à la préparation à l'avance est également dû au fait que les poches sont préparées avec un volume et un solvant donnés. Il existe de nombreux schémas thérapeutiques avec des molécules

identiques mais des solvants (NaCl 0.9% ou glucose 5%) ou des volumes de poches (250 ou de 500 mL) différents selon le protocole où est inclus le patient. Ces différences entre les protocoles doivent être prises en compte pour la sélection des dosages et des molécules à standardiser.

## **C. Sélection des molécules éligibles aux doses standards**

La méthode de calcul des intervalles de DS choisie par le CHM est la méthode de Plumridge, consistant à calculer la dose théorique selon la surface cutanée et à la remplacer par une DS (si celle-ci est comprise dans l'intervalle de la DS à l'arrondi prêt). Cette méthode permet de ne pas changer les pratiques de nos prescripteurs et est adaptée au module dose standard de notre logiciel Chimio®.

Cependant, contrairement à la méthode de Plumridge, les pharmaciens ont décidé de ne pas associer plusieurs DS pour atteindre la dose standard recherchée. En effet, cette pratique modifiait la pratique actuelle où les préparations de cytotoxiques sont administrées en une seule poche et non fractionnées en plusieurs doses (en seringues) ce qui augmentait le risque d'oubli ou de mauvaises associations.

### **1. Critères de choix**

Les molécules choisies devront répondre à différents critères pour être éligibles à la standardisation et à la préparation à l'avance.

#### **1.1 Volume des préparations**

Tout d'abord, la réalisation des doses standards préparées à l'avance n'a de sens que pour des molécules associées à un solvant et un volume de poche dont la production en routine est importante. Le but est de permettre une augmentation notable de la productivité et une

réduction du temps d'attente des patients. Nous avons fixé une limite supérieure à 500 préparations par an soit environ 10 par semaine.

### 1.2 Stabilité

Un autre critère indispensable est la stabilité de la molécule après reconstitution et surtout après dilution. Nous nous sommes fixés une durée de stabilité minimum de 2 semaines pour que les stocks préparés à l'avance ne se périment pas avant de pouvoir être utilisés. Après l'étude de la littérature, nous avons essayé de collecter des données de stabilité pour les molécules répondant au premier critère.

### 1.3 Homogénéité des dosages

L'homogénéité des doses de prescription devra être aussi une condition à la sélection des molécules. Elles ne devront pas avoir un éventail de doses prescrites trop large pour pouvoir sélectionner un nombre réduit de doses standards. En effet, si une molécule stable est largement prescrite mais que sa gamme de posologie est très étendue, cela impliquerait un nombre important de dosages à standardiser. Cette production demanderait une organisation trop lourde pour être avantageuse et entraînerait des risques de perte du produit. Le nombre de doses standards pouvant être fabriquées pour chaque molécule et par forme a été fixé à 3. Ce chiffre a été défini par l'équipe pharmaceutique pour que la production de DS soit réalisable en termes d'organisation et d'espace de stockage. Le pourcentage de substitution devra atteindre au moins 50% de notre production annuelle avec ces 3 DS pour que la molécule soit retenue à la production de DS.

### 1.4 Coût

Le choix du centre hospitalier du Mans a été de privilégier des molécules peu onéreuses dans un premier temps. Ce choix peut être discuté parce qu'il ne permettra pas de générer beaucoup d'économies grâce à la meilleure gestion des reliquats. Cette décision a été réfléchie pour ne pas générer une trop grande inquiétude (nouvelle activité) quant au risque

de perte des poches préparées à l'avance. Une fois l'expérience de cette nouvelle organisation acquise, ce critère ne sera plus pris en compte pour les futures molécules.

### 1.5 Temps de préparation

Le temps de préparation est un critère secondaire. Il est défini par la durée de reconstitution ajouté à la dilution du produit dans son solvant. Si une molécule a une durée de préparation importante, sa standardisation peut permettre un lissage d'activité plus important comparé à une molécule ayant un temps de préparation court. Les exemples de molécules nécessitant une durée longue de fabrication sont le cyclophosphamide, qui possède un temps de reconstitution de plusieurs dizaines de minutes ou les diffuseurs de 5FU dont le temps de dilution est plus élevé que de simples poches.

## 2. Application au CH du Mans

### 2.1 Nombre de préparations

Nous avons réalisé une analyse du nombre de préparations réalisées par dénomination internationale commune (DCI), sur l'année 2012. Les DCI dont le nombre de réalisations est supérieur à 500 sont indiquées sur la figure 4.

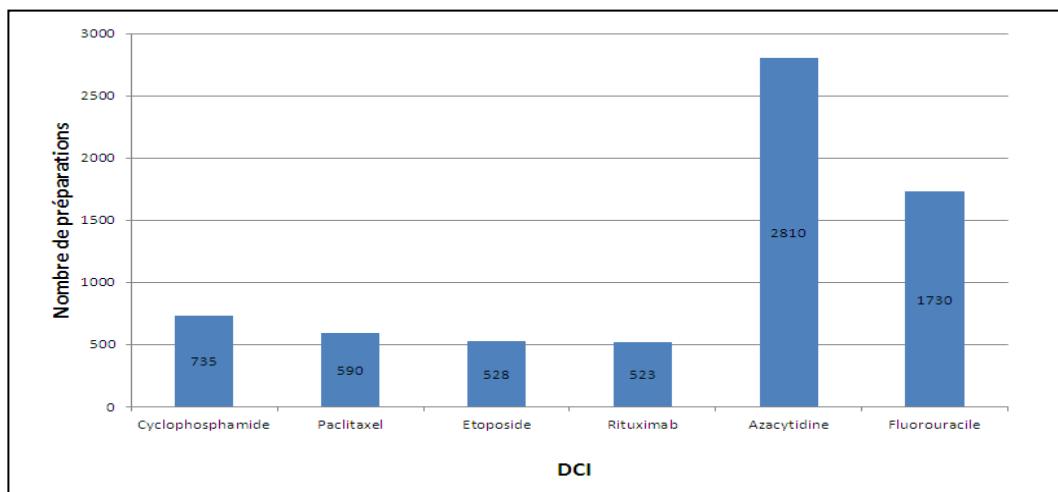


Figure 4 : Nombre de préparations réalisées en 2012 pour les molécules ayant plus de 500 préparations par an au CHM.

Après analyse des données, on peut remarquer que 6 molécules atteignent le nombre suffisant de préparations permettant de réaliser des DS. Ces préparations représentent 6 916 préparations soit près de 50% de la production annuelle.

## 2.2 Stabilité des molécules après dilution

Ces durées de stabilité sont rarement fournies par l'industriel et sont souvent limitées à 24h dans les RCP pour des raisons bactériologiques. C'est pourquoi, devant l'attitude des laboratoires, des experts ont fourni des recommandations pour la réalisation d'études de stabilité d'anticancéreux<sup>77</sup> pour éviter leur gaspillage par les pharmacies. Les résultats de nos recherches dans la littérature sur la stabilité des 6 molécules sont regroupés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Durée de stabilité des 6 anticancéreux retenus dans notre étude après dilution

DCI	Nombre de préparations	Stabilité après dilution	A l'abri de la lumière	Concentrations
<b>Azacytidine</b> <sup>78</sup>	2810	4 jours à +4 °C	Non	0 et 25 mg/ml
<b>Fluorouracile</b> <sup>79</sup>	<b>1730</b>	<b>30 jours</b>	<b>Oui</b>	<b>0-50 mg/ml</b>
<b>Cyclophosphamide</b> <sup>80,81</sup>	<b>735</b>	<b>30 jours +4°C</b>	<b>Oui</b>	<b>0-20 mg/ml</b>
<b>Paclitaxel</b> <sup>82</sup>	590	12 jours à +4°C	Oui	0,33 et 1,2 mg/ml
<b>Etoposide</b> <sup>81</sup>	528	4 jours à température ambiante	Non	0,05 et 0,21 mg/ml
<b>Rituximab</b> <sup>83</sup>	523	90 jour à +4 °C	Oui	1 à 4 mg/ml

L'azacytidine et l'étoposide ont des durées de stabilité très inférieures à deux semaines et ne pourront donc pas être standardisées. Les molécules dont la stabilité est compatible avec une standardisation sont le cyclophosphamide, le 5FU, le rituximab et le paclitaxel (durée légèrement inférieure à 15 jours).

### 2.3 Coût des molécules

Le coût des molécules est un des critères de sélection du CHM pour le choix des préparations des DS. Le tableau 7 récapitule le coût pour l'année 2012 de chaque préparation par molécule.

Tableau 7: Coût par préparation en fonction des DCI.

Molécule	Nombre de préparation	Coût total	Coût par préparation
<b>Fluorouracile 5 g</b>	1767	19 607€	11.1€
<b>Cyclophosphamide 1000 mg</b>	757	15 470€	20€
<b>Paclitaxel 150 mg</b>	597	11 264€	19.9€
<b>Rituximab 500 mg</b>	538	996 875€	<b>1853€</b>

On peut remarquer le coût très élevé du rituximab par rapport aux autres molécules. Ce prix est une condition qui le rend non éligible à la préparation des DS. Comme nous l'avons vu, cette condition ne sera plus prise en compte lorsque l'activité sera maîtrisée par notre centre.

### 2.4 Sélection des dosages standards pour chaque molécule

Le dernier critère appliqué est l'homogénéité des dosages prescrit pour chaque molécule. Nous avons réalisé une extraction des données sur l'année 2012 pour connaître la répartition des prescriptions de 5FU, cyclophosphamide et paclitaxel, en fonction de leur dosage.

À la vue de cette répartition, nous avons effectué une simulation en cherchant la combinaison des doses standards à préparer qui nous permettrait de substituer un maximum de poches. Les préparations comprises dans deux intervalles, représentant chacune une dose standard différente, ne seront comptées que pour une seule dose standard. La simulation a été réalisée avec les arrondis 5%, 7,5% et 10%.

#### 2.4.1 *Fluorouracile*<sup>50,84</sup>

##### ❖ Généralités

Le 5FU est un cytotoxique largement prescrit par les oncologues dans le cadre de protocole de chimiothérapie associant souvent plusieurs molécules.

Le 5FU appartient à la classe des anti-métaboliques (antipyrimidine). Son mécanisme d'action agit sur 3 cibles :

- après être métabolisé en 5-fluorodéoxyuridine 5'-monophosphate, le 5FU bloque la méthylation de l'uracile en thymine provoquant ainsi une inhibition de la synthèse d'ADN qui freine la prolifération cellulaire;
- après être métabolisé en FUTP (phosphorylation), il est incorporé à la place de l'uracile dans les ARNs, entraînant des erreurs de lecture du code génétique lors de la synthèse de protéines induisant la production de coenzymes inefficaces et de ribosomes immatures;
- le fluorouracile bloque l'uridine-phosphorylase inhibant la synthèse d'uracile

Le service de gastro-entérologie est le principal prescripteur (80% des préparations) dans le cadre d'adénocarcinomes digestifs (intestin grêle, colon, pancréas, estomac...). Les principaux protocoles utilisés par ce service sont le FOLFOX, FOLFIRI et LV5FU2 pour lesquels il existe une dose de charge de 5FU en poche de 100 ml de NaCl 0.9% à la posologie de 400 mg/m<sup>2</sup> et une dose d'entretien sur 2 jours en diffuseurs à la posologie de 1200 mg/m<sup>2</sup>/jour tous les 15 jours. Ces protocoles sont parfois couplés avec une thérapie ciblée (Avastin®, Erbitux®...).

Le service de gynécologie est le deuxième service prescripteur pour les adénocarcinomes mammaires (traitement adjuvant ou après rechute). Le principal protocole utilisé avec le 5FU est une association comprenant l'épirubicine et le cyclophosphamide (FEC) à la posologie de 500 mg/m<sup>2</sup>/3 semaines dans 100 ml de NaCl 0.9%.

Les services d'ORL (sinus, pharynx, langue, œsophage...) sont le troisième prescripteur de 5FU pour notre centre hospitalier. Le 5FU est utilisé en perfusion à l'aide de diffuseur de 4 jours à la posologie de  $1000 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ .

Le 5FU est prescrit principalement soit en poches de 100 ml de NaCl 0,9% soit en diffuseur de plusieurs jours.

❖ Simulation pour les diffuseurs de 5FU

Les diffuseurs avec une quantité égale ou supérieure à 3000 mg sont des diffuseurs spécifiques permettant une diffusion du 5FU pendant 96 heures pour les indications des cancers ORL qui sont minoritaires (18% des diffuseurs). Ils ne sont pas pris en compte pour notre simulation.

Notre simulation a donc porté uniquement sur les diffuseurs de 48h de 5FU avec comme solvant du glucose 5% indiqué dans les adénocarcinomes digestifs (cf. figure 5).

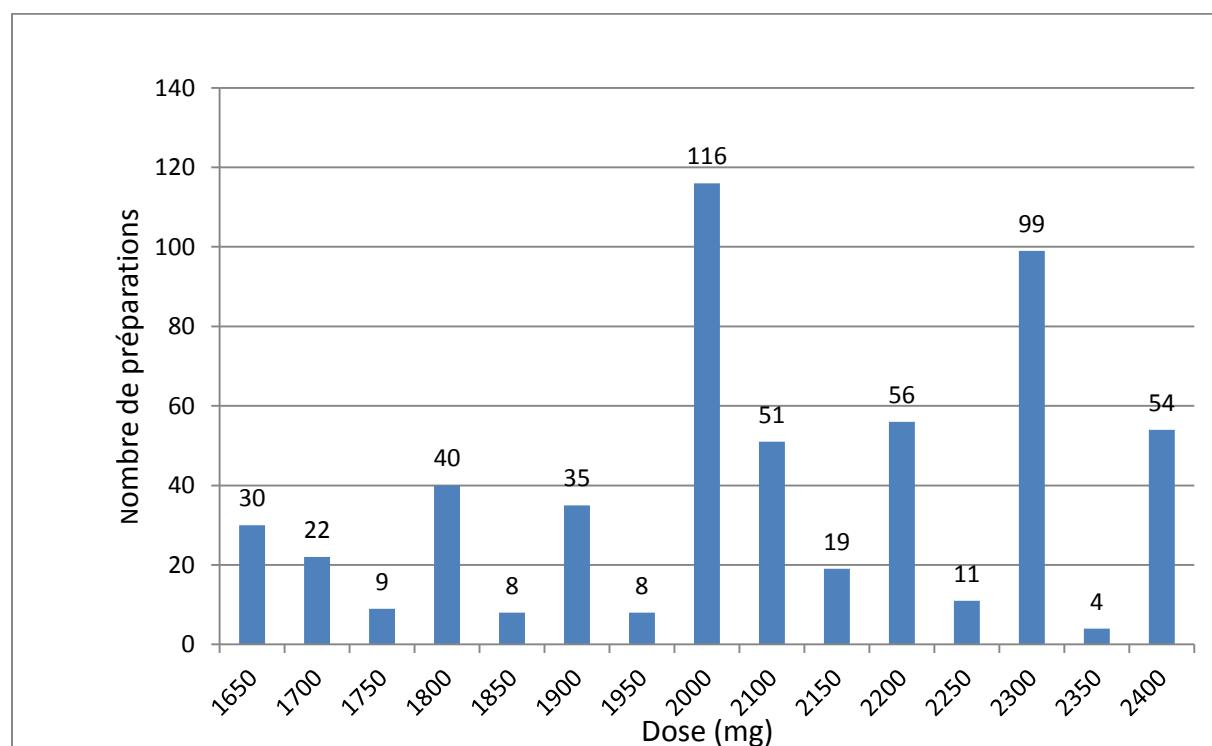


Figure 5 : Répartition du nombre de préparations des diffuseurs de 5FU sur 48h en fonction de leur dosage en 2012.

La production sur l'année 2012 d'infuseurs a été de 562 unités. La médiane de doses est de 2100 mg et la moyenne est de 2075 mg. L'écart type est de 220 mg. Le dosage minimal est de 1650 mg et le maximal est de 2400 mg.

Après analyses, nous avons effectué notre simulation avec 3 doses : 1800 mg, 2000 mg, 2300 mg (cf. tableau 8).

Tableau 8: Tableau représentant le nombre de diffuseurs de 5FU substituables par des doses standards selon différents arrondis (5% ; 7.5% ; 10%).

Arrondi	5%		7,5%		10%	
Dose standard (mg)	Limite de dose (mg)	nombre de préparations (pourcentage)	Limite de dose (mg)	nombre de préparations (pourcentage)	Limite de dose (mg)	nombre de préparations (pourcentage)
1800	1710-1890	57 (10.4%)	1665-1935	71 (12.7%)	1620-1980	61 (10.8%)
2000	1900-2100	<b>210 (37.4%)</b>	1850-2150	<b>237 (42.2%)</b>	1800-2200	<b>333 (59.2%)</b>
2300	2185-2415	<b>224 (39.9%)</b>	2127.5-2472.5	<b>224 (39.9%)</b>	2070-2530	<b>168 (30%)</b>
<b>Totaux</b>		491 (87.3%)		532 (94.7%)		562 (100%)

On peut remarquer avec cette simulation que les doses standards 2000 et 2300 mg permettent de substituer un maximum de préparations (77,3% pour un arrondi à 5% jusqu'à 89,2% pour un arrondi à 10%). La dose standard de 1800 mg n'est pas intéressante à produire car elle ne représente qu'au maximum 12,7% des substitutions envisageables.

❖ Simulations pour les poches de 5FU

La simulation a porté sur les poches de 5FU dans 100 ml de NaCl 0,9% et a commencé par une étude de la répartition des doses (cf. figure 6).

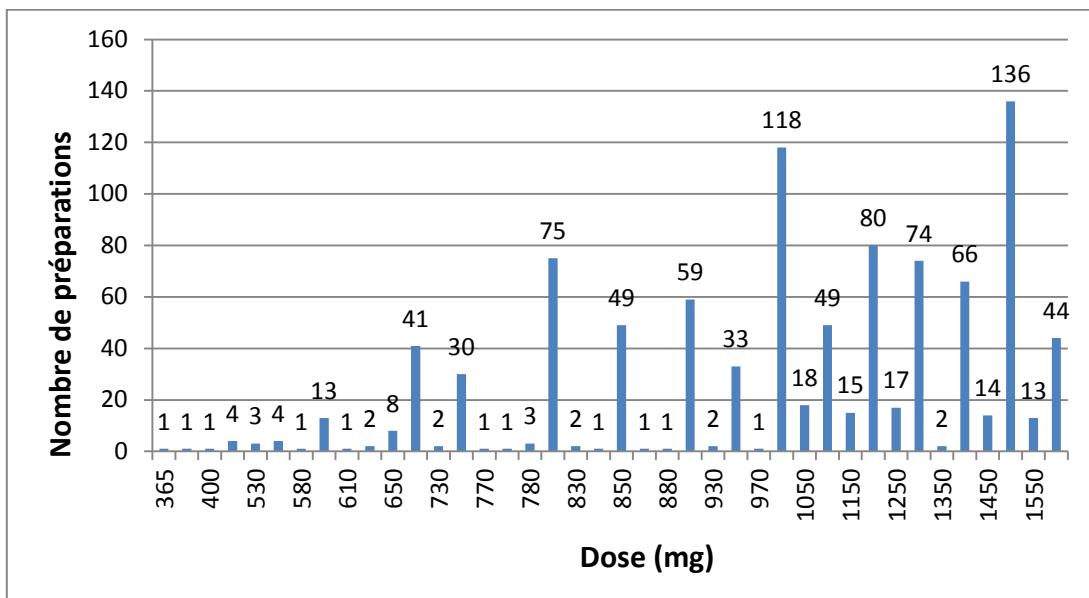


Figure 6 : Répartition des dosages de poches de 5 FU préparé en 2012.

La production en 2012 de poches a été de 987 unités. La médiane de dose est de 1100 mg et la moyenne est de 1132 mg avec un écart type de 300mg. Le dosage minimal est de 365 mg et le maximal est de 1600 mg.

La dispersion des doses de 5FU est plus importante que celles des diffuseurs. C'est pourquoi nous avons effectué notre simulation avec 6 dosages (cf. tableau 9).

Tableau 9: Tableau représentant le nombre de poches de 5FU substituables par des doses standards selon différents arrondis (5% ; 7.5% ; 10%). Les DS permettant de générer un maximum de substitution sont indiquées en gras.

Arrondi	5%		7,5%		10%	
	Dose standard (mg)	Limite de dose (mg)	Nombre de préparations (pourcentage)	Limite de dose (mg)	Nombre de préparations (pourcentage)	Limite de dose (mg)
1500	1425-1575	<b>163 (16,5%)</b>	1387,5-1612,5	<b>273 (27,7%)</b>	1350-1650	<b>275 (27,9%)</b>
1300	1235-1365	17 (9,4%)	1202,5-1397,5	<b>173 (17,5%)</b>		
1200	1140-1260	<b>112 (11,4%)</b>	1110-1290	15 (1,5%)	1080-1320	<b>186 (18,8%)</b>
1000	950-1050	<b>170 (17,2%)</b>	925-1075	<b>172 (17,4%)</b>	900-1100	<b>280 (28,4%)</b>
900	855-945	63 (6,4%)	832,5-967,5	61 (6,2%)		
800	760-840	82 (8,3%)	740-860	162 (16,4%)	720-880	166 (16,8%)
<b>Totaux</b>		666 (67.5%)		856 (86.7%)		907 (91.9%)

On peut noter avec cette simulation que les pourcentages de substitution sont plus faibles pour chaque DS par rapport aux diffuseurs, ce qui est en accord avec la dispersion plus importante des doses de poches de 5FU. Néanmoins, on peut isoler 3 DS standards pour chaque arrondi, permettant une substitution importante (indiqué en gras dans le tableau).

Pour l'arrondi 5%, les DS de 1000, 1200 et 1500 mg permettent de fabriquer 45,1% de la production totale alors que pour un arrondi de 10% la fabrication des DS remplacerait plus de 75% de la production totale. On remarque que pour l'arrondi de 7,5% une des DS permettant d'avoir un maximum de substitutions est différente des deux autres arrondis (1300 mg) pour un taux de substitution de 62,6%.

## 2.4.2 Cyclophosphamide<sup>52,84</sup>

### ❖ Généralités

Le cyclophosphamide est un agent alkylant bifonctionnel appartenant à la famille des moutardes à l'azote. C'est une molécule ancienne possédant de nombreuses indications et souvent utilisée en association en oncologie.

Le cyclophosphamide agit en formant des liaisons covalentes entre les substrats nucléophiles (ADN) par l'intermédiaire de ses radicaux alcoyles. Ceci entraîne la formation de "ponts" intrabrins ou interbrins dans la structure de l'ADN, inhibant la transcription et la réplication de l'ADN, aboutissant à la mort cellulaire.

Les principales indications en oncologie médicale sont les cancers gynécologiques (adénocarcinome mammaires, cancer de l'ovaire) et dans les maladies hématologiques (lymphome non hodgkinien, lymphome hodgkinien, leucémie aiguë, conditionnement des greffes...).

Cette molécule possède des propriétés immunodépressives permettant son utilisation pour des pathologies auto-immunes (vascularite, lupus, polyarthrite rhumatoïde...).

Les schémas posologiques utilisés sont très variables et peuvent aller de 150 à 1200 mg/m<sup>2</sup> chez l'enfant et de 500 à 4000 mg/m<sup>2</sup> chez l'adulte. Le mode d'administration peut être sur 1 à 3 jours tous les 21 à 28 jours.

### ❖ Simulation

La répartition représentée ci-dessous comprend les dosages de cyclophosphamide avec les deux types de solvants utilisés pour cette DCI (NaCl 0.9% et Glucose 5%) et des volumes de poches compris entre 100 et 500 mL (cf. figure 7).

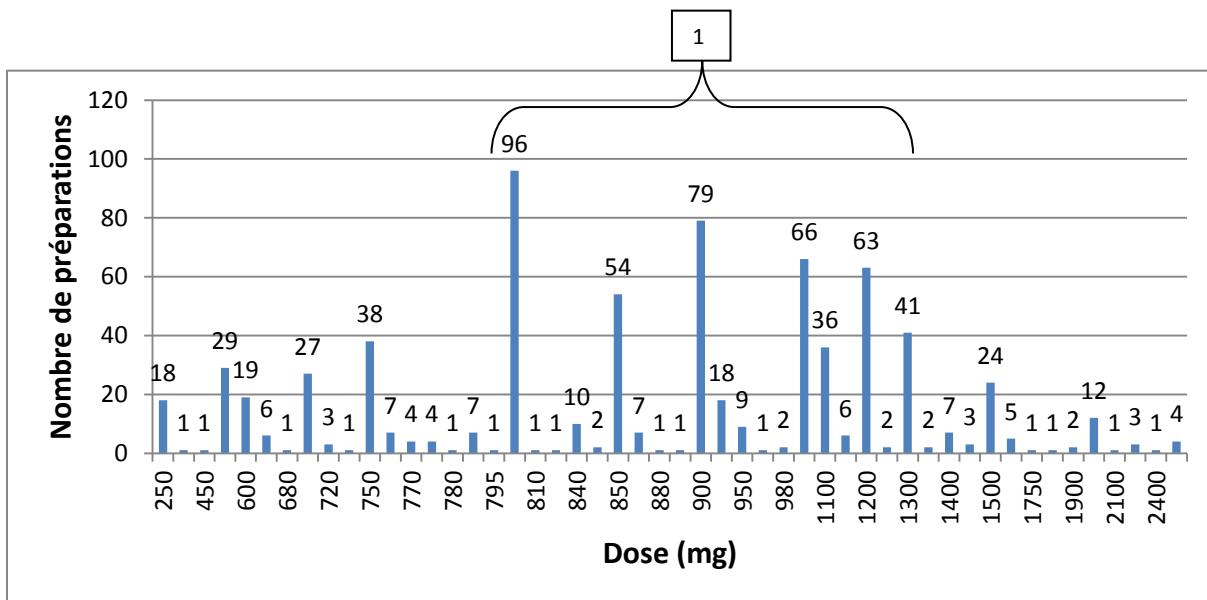


Figure 7 : Répartition des dosages de poches cyclophosphamide préparés en 2012.

Le nombre de préparations à base de cyclophosphamide a été de 730 en 2012. La médiane de dose est 900 mg et la moyenne de 976 mg avec un écart type de 337 mg. Le dosage minimal est de 250 mg et la dose maximale de 2500 mg. On peut constater que la majorité des préparations (68%) est comprise entre 800 et 1300mg (zone 1, figure 7).

Ceci correspond à des préparations indiquées dans les cancers du sein et dans les maladies hématologiques (lymphomes, maladies de Waldenström...). Celles-ci sont diluées à plus de 95% dans des poches de NaCl 0.9% de 100 ml, permettant ainsi la standardisation. Notre simulation a été réalisée avec les dosages 800, 900, 1000 et 1150 mg (cf. tableau 10).

Tableau 10 : Tableau représentant le nombre de poches de cyclophosphamide substituables par des doses standards selon les différents arrondis (5% ; 7,5% ; 10%).

Arrondi	5%		7,50%		10%	
dose standard (mg)	Limite de dose (mg)	Nombre de préparations (pourcentage)	Limite de dose (mg)	Nombre de préparations (pourcentage)	Limite de dose (mg)	Nombre de préparations (pourcentage)
<b>800</b>	760-840	<b>132 (18%)</b>	740-860	<b>226 (30,8%)</b>	720-880	<b>238 (32,5%)</b>
<b>900</b>	855-945	<b>106 (14,5%)</b>	832,5-967,5	<b>116 (15,8%)</b>		
<b>1000</b>	950-1050	78 (10,6%)	925-1075	68 (9,3%)	900-1100	<b>211 (28,8%)</b>
<b>1150</b>	1090-1210	<b>105 (14,3%)</b>	1063,75-1236,25	<b>105 (14,3%)</b>	1035-1265	71 (9,7%)
Totaux		421 (57,4%)		515 (70,3%)		520 (70,9%)

A la vue des pourcentages obtenus, les doses standards devant être préparées à l'avance sont les doses de 800, 900 et 1150 mg, pour les arrondis de 5% et 7,5% qui permettraient de réaliser respectivement 46,8% et 60,9% de la totalité des préparations.

Pour l'arrondi 10%, la dose de 900 mg disparaît de la simulation car elle se situe entièrement dans les intervalles de la dose de 800 et 1000 mg. Les poches standards à choisir sont les poches de 800 mg et de 1000 mg, permettant de faire 61,3% des préparations. La poche de 1150 mg n'est pas retenue parce qu'elle ne permet pas de faire suffisamment de substitutions.

### 2.4.3 Paclitaxel<sup>84,85</sup>

#### ❖ Généralités

Le paclitaxel appartient à la famille des taxanes extrait de l'if. Il agit en se liant à la tubuline, ce qui inhibe la dépolymérisation des microtubules. Cette inhibition bloque la cellule en mitose et interrompt la réplication cellulaire. Il est actif sur la phase S du cycle cellulaire. Il possède aussi une activité de fragmentation de l'ADN entraînant l'apoptose cellulaire participant ainsi à son pouvoir cytotoxique.

Les deux principales indications sont les cancers gynécologiques (ovaires et seins) et les cancers bronchiques (non à petites cellules). Il est utilisé en première intention dans les carcinomes de l'ovaire et dans les cancers du poumon non à petites cellules en association avec un sel de platine.

Les posologies sont comparables pour les différentes indications. Lorsqu'il est utilisé avec des cycles de 3 semaines, sa posologie se situe entre 135 et 175 mg/m<sup>2</sup>. Il peut être utilisé de manière hebdomadaire à une posologie plus faible, de 80 à 90 mg/m<sup>2</sup>. Il est majoritairement dilué dans des poches de NaCl 0.9% en 250 ml.

Il est aussi indiqué dans le sarcome de Kaposi associé au Sida après l'échec d'un traitement par anthracycline liposomale à une posologie de 100 mg/m<sup>2</sup> tous les 14 jours.

❖ Simulation

L'analyse de la répartition des poches de paclitaxel en fonction de leur dosage pour l'année 2012 est représenté figure 8.

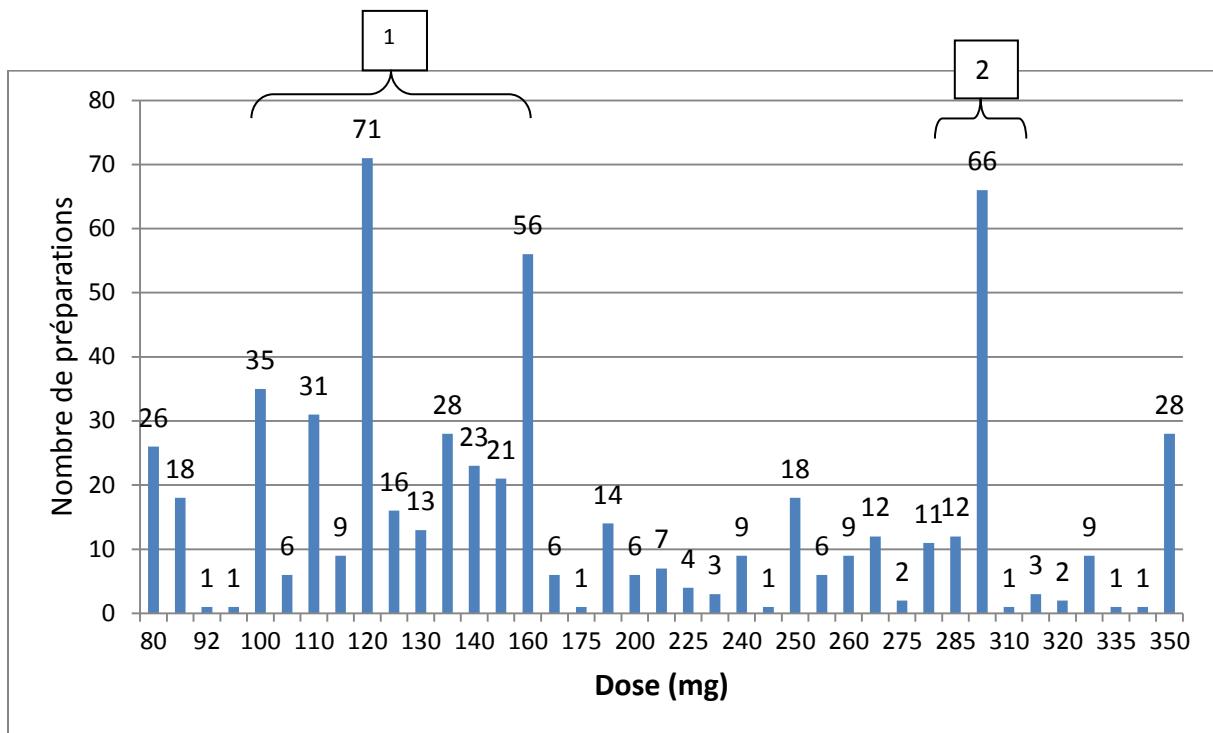


Figure 8 : Répartition des dosages de poches paclitaxel préparés en 2012.

Le nombre de préparations de paclitaxel a été de 586 en 2012. La médiane de dose est de 150 mg et la moyenne est de 187 mg avec un écart type de 83 mg. Le dosage minimal est de 80 mg alors que le maximal est de 350 mg.

Les préparations de paclitaxel, en fonction de leur dosage, sont regroupées en deux zones (1 et 2 du tableau ci-dessous) qui nous ont permis de sélectionner 3 dosages pour réaliser notre simulation. Deux dosages à 120 mg et 160 mg pour la zone 1 et un seul dosage à 300 mg pour la zone 2 ont été choisis pour la simulation (cf. tableau 11).

**Tableau 11 :** Tableau représentant le nombre de poches de paclitaxel substituables par des doses standards selon différents arrondis (5% ; 7,5% ; 10%).

Arondi	5%		7,50%		10%	
dose standard (mg)	Limite de dose (mg)	Nombre de préparations (pourcentage)	Limite de dose (mg)	Nombre de préparations (pourcentage)	Limite de dose (mg)	Nombre de préparations (pourcentage)
<b>120</b>	114-126	96 (16,4%)	111-129	96 (16,4%)	108-132	<b>140 (23,9%)</b>
<b>160</b>	152-168	62 (10,6%)	148-172	83 (14,2%)	144-176	<b>84 (14,3%)</b>
<b>300</b>	285-315	82 (14%)	277,5-322,5	95 (16,2%)	270-330	<b>118 (20,1%)</b>
<b>Totaux</b>		240 (41%)		274 (46,8%)		<b>342 (58,4%)</b>

Les arrondis de 5% et de 7,5% ne permettent pas de sélectionner 3 DS substituant un nombre suffisant de poches. Cela s'explique par des intervalles trop étroits, dû au faible arrondi (5 et 7,5%) et à la faible valeur des DS.

Seul l'arrondi de 10% substitue plus de 58% des préparations avec comme DS 120, 160 et 300 mg.

En conclusion, la différence du taux de substitution en fonction des arrondis montre l'importance du choix de ceux-ci. Nous pouvons nous apercevoir que pour un arrondi de 5% et de 7,5%, certaines molécules (paclitaxel) ne possèdent pas une homogénéité de doses suffisantes pour avoir 3 DS permettant de réaliser 50% de la production totale alors que pour un arrondi de 10% ce taux peut-être atteint.

### **III) Mise en place pratique**

L'équipe pharmaceutique a analysé et recherché un moyen de réduire le temps d'attente des patients en réduisant le délai de fabrication tout en augmentant les capacités de production. Les pharmaciens et les prescripteurs ont échangé et discuté sur le sujet pour aboutir à un consentement de l'ensemble des protagonistes de la chaîne. La méthode choisie a donc été le concept de DS.

Cette nouvelle pratique a obligatoirement entraîné des changements d'organisation pour les services de soin ainsi que pour la pharmacie.

#### **A. Services de soins**

Les services de soins concernés par ce changement de pratique sont les unités d'oncologie regroupant principalement les spécialités de gastro-entérologie, de gynécologie et d'hématologie. Ces unités sont regroupées géographiquement dans un hôpital de jour. L'ensemble du personnel a reçu des informations et des explications au sujet du principe des doses standards et des changements de pratiques engendrés par cette nouvelle activité.

##### **1. Les infirmières (IDE)**

L'activité des IDE est très légèrement impactée par les DS. L'unique modification apportée par les DS pouvant concerner les IDE est le changement d'étiquetage des poches de DS. Les poches de DS présentent une étiquette non-nominative avec les informations propres au produit (date de péremption, dose, DCI...), collée sur la poche qui n'est pas présente sur les poches extemporanées. Lorsque la DS est attribuée à un patient, une étiquette nominative identique aux poches extemporanées est collée sur l'autre face de la poche. L'équipe de pharmacie a réalisé une information aux IDE pour les prévenir de ce changement d'étiquetage.

## 2. Les prescripteurs

L'équipe pharmaceutique a présenté et expliqué le principe des DS aux différents prescripteurs ainsi que les avantages attendus pour la pharmacie et pour les services de soins. Après leur accord, ils ont été sollicités pour le choix de l'arrondi maximum toléré entre la dose prescrite et la DS. L'arrondi choisi entre les pharmaciens et les médecins a été fixé à 5%. Cette valeur est identique à l'arrondi que le pharmacien était amené à réaliser sans prévenir le prescripteur pour toutes les prescriptions, selon un accord commun établi au préalable depuis plusieurs années.

Concernant la prescription sur le logiciel Chimio®, l'unique différence pour le prescripteur est l'apparition d'une fenêtre (cf. figure 9) lui proposant de substituer la dose qu'il vient de valider avec une DS existante à l'arrondi prêt. Il peut la refuser, auquel cas la dose préparée sera la dose prescrite.

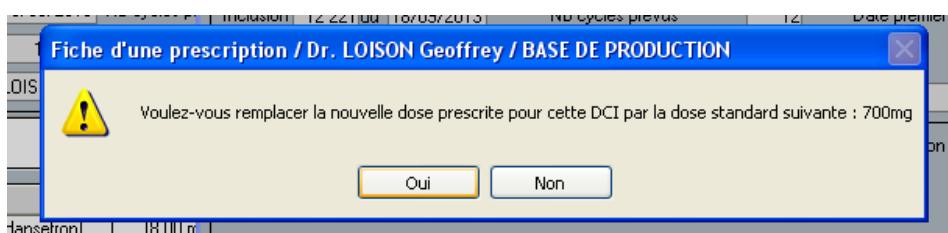


Figure 9: Copie d'écran du logiciel Chimio® lors de la demande de substitution (« Voulez-vous remplacer la nouvelle dose prescrite pour cette DCI par la dose standard suivante : 700 mg

En conclusion, les changements engendrés par la production de DS pour les services de soins sont minimes. C'est un des avantages de cette méthode permettant une meilleure approbation par les services et donc une mise en place facilitée.

## B. URC

De nouveaux outils et une nouvelle organisation ont été mis en place à l'URC pour intégrer ce deuxième processus de fabrication à la production des poches de chimiothérapie nominatives. Les molécules et les doses associées ont pu être déterminées à la suite de notre étude de faisabilité présentée ci-dessus. Après cette détermination théorique, la mise en place pratique a répondu à d'autres problématiques décrites dans les paragraphes ci-dessous.

### 1. Outil utilisé : Module « doses standards » du logiciel Chimio®

Le module « doses standards » de Computer Engineering a été acheté par le centre hospitalier du Mans. Cet achat était un préalable essentiel afin de disposer d'un outil informatique aidant à la gestion de cette nouvelle activité.

Le logiciel possède des fonctionnalités supplémentaires par rapport à la version classique concernant la programmation, la gestion et l'attribution des préparations standards.

#### 1.1 Programmation

Après avoir décidé des doses à standardiser, le pharmacien doit créer ces DS dans le logiciel. Pour cela, il inscrit dans la fiche DCI les doses désirées ainsi que les limites supérieures et inférieures de l'intervalle délimité par l'arrondi choisi.

Le dernier renseignement - devant être complété et découlant des analyses effectuées au préalable par le pharmacien - est le nombre optimal de préparations devant être en stock à la pharmacie. Cette donnée doit être obtenue après l'étude des consommations et le rythme de production envisagé.

### 1.2 *Outil de gestions des préparations des DS*

Cet outil permet la fabrication, la traçabilité et l'étiquetage des préparations des doses standards. Ces étapes sont différentes d'une fabrication classique et doivent bénéficier d'un programme spécial.

Il permet d'attribuer des numéros d'ordonnanciers à chaque préparation standard. Ces numéros s'intègrent à l'ordonnancier des autres préparations gérées par le module « classique ».

Une différence notable par rapport au module « classique » est l'étiquetage de chaque préparation standard. Les étiquettes ne présentent pas de nom de patient et ne sont différenciées que par leur numéro d'ordonnancier. En outre, l'étiquette présente toujours les informations réglementaires : nom de la molécule, dose, concentration, condition de stockage, date de fabrication et date de péremption.

La mise en fabrication est proche de la version classique à la seule différence que la fabrication n'est pas soumise à une prescription mais initiée par le pharmacien. Cette décision de production est facilitée par ce module permettant de connaître le stock disponible de chaque dose standard. Le module propose par défaut la quantité manquante entre le stock disponible et le stock optimal prédéterminé. C'est pourquoi, il est essentiel de réfléchir et d'analyser les consommations pour déterminer un stock optimal efficace. Néanmoins cette quantité, proposée par le logiciel, peut être modifiée par le pharmacien.

Cette fonctionnalité a pour but de minimiser les risques de rupture de stock des doses standards.

### 1.3 *Programme d'attribution*

Cette fonctionnalité permet d'attribuer une dose standard à un patient pour lequel sa dose prescrite par le médecin est comprise dans l'intervalle d'une dose standard. Une fois que le médecin ou le pharmacien accepte la proposition de la substitution faite (cf. figure 9) le module va proposer au pharmacien les différentes préparations disponibles.

Lorsque le pharmacien a attribué la dose standard à un patient donné, la préparation change d'état (cf. annexe 3), elle passe directement de « l'état demandé » à « l'état préparé » sans passer par l'état « en cours de fabrication » comme pour une préparation classique.

## 2. Changement des pratiques

La préparation à l'avance des doses standards nécessite le changement de notre organisation et de nos pratiques de production.

### 2.1 La fabrication

Notre production actuelle est organisée pour répondre à des demandes extemporanées (flux tendu) et devant être satisfaites dans les plus brefs délais.

Avec l'initiation des doses standards, notre organisation doit toujours satisfaire ces demandes extemporanées des médecins mais elle doit aussi être capable de constituer un stock de DS pour permettre la substitution quand celle-ci est possible.

Les préparations à l'avance peuvent être fabriquées sans prescription médicale et le pharmacien décide des rythmes et des quantités à produire. Ces deux notions impliquent la constitution d'un planning de production pour intégrer efficacement la production de doses standards à l'avance avec la production classique répondant aux prescriptions médicales.

La production des préparations nominatives étant prioritaire pour limiter le temps d'attente des patients, les créneaux de production des DS doivent se faire durant les périodes où l'activité des préparations nominatives est faible ou terminée. Ces périodes sont les après-midis, après que la totalité des préparations pour les patients des hôpitaux de jour ait été réalisée. Cependant, il existe des après-midis où d'autres préparations sont réalisées en priorité, empêchant la production de DS simultanément (exemple : cérezyme®, collyres à la ciclosporine ou aux antibiotiques, remicade®). Nous avons alors estimé à 3 le nombre de campagnes de production réalisables par semaine, chaque campagne correspondant à la préparation de plusieurs unités d'une seule DS.

Dans un premier temps, nous nous limiterons à la production de 5 à 6 doses différentes. Le rythme de production sera alors de deux campagnes par mois pour chaque DS. La quantité à produire par campagne de production devra donc être au minimum égale à la moitié des consommations moyennes mensuelles pour chaque DS (cf. annexe 4).

## **2.2 Stockage**

Le stockage des poches préparées à l'avance est une nouvelle problématique engendrée par la production de DS. Le lieu de stockage doit contenir deux compartiments, avec une partie quarantaine où se situent les poches en attente de libération par le pharmacien et une partie où sont stockées les poches disponibles.

La taille du lieu de stockage doit être en adéquation avec les quantités maximales déterminées par le pharmacien pour éviter des problèmes de sur-remplissage.

Les poches sont entreposées à l'intérieur de la zone de préparation. Chaque poche est emballée dans un sachet plastique avec sa fiche de fabrication où sont indiqués les opérateurs ainsi que les visas des préparateurs ayant effectués les contrôles.

Chaque lieu de stockage est identifié clairement à l'aide d'une étiquette reprenant le nom de la DCI, le dosage associé et l'état du stock (quarantaine ou disponible).

## **2.3 Contrôle**

Chaque poche fabriquée lors des campagnes de production subit un contrôle visuel des volumes et des solvants utilisés lors de la reconstitution et de la dilution. Ces contrôles sont réalisés par un préparateur puis reportés sur les fiches de fabrication ainsi que sur une fiche de libération (cf. annexe 5).

De plus, un contrôle supplémentaire prospectif a été mis en place pour la production de poches de DS. Il s'agit d'un contrôle gravimétrique des poches fabriquées (cf. annexe 6). En routine, la calibration de la balance est vérifiée tous les matins avant utilisation. Après la production, les poches sont pesées et leur masse est reportée sur cette fiche de libération.

Les masses doivent être comprises dans un intervalle (+/- 10% de la masse moyenne) déterminé à l'avance pour chaque DS (cf. annexe 7) pour être conforme.

La fiche de libération permet au pharmacien de vérifier que l'ensemble des contrôles sont conformes et ainsi libérer les poches.

#### **2.4 Quarantaine**

Une zone de quarantaine a été créée et identifiée pour chaque dosage. Elle permet d'entreposer les poches qui sont en attente de libération par le pharmacien. Une fois que les poches sont libérées, elles sont mises en stock disponible.

#### **2.5 Attribution des poches standardisées à un patient**

Lors de la validation pharmaceutique, le pharmacien accepte la substitution et choisit un numéro d'ordonnancier d'une poche standard proposée par le logiciel. Il édite ensuite l'étiquette avec le nom du patient. Elle est transmise au préparateur avec les autres fiches de fabrication pour ce patient. La fiche de fabrication de la DS est ensuite agrafée et archivée avec l'ordonnance du patient.

#### **2.6 Etiquetage**

L'étiquetage des DS est réalisé en deux temps. Le premier est l'étiquetage de la DS en stock à la pharmacie (non attribuée à un patient). Il n'y a aucun changement par rapport à la procédure classique excepté le fait que l'étiquette ne comporte pas le nom du patient. L'étiquette est donc collée directement sur la poche.

Lorsque la poche standard est attribuée à un patient, le pharmacien édite une étiquette nominative qui est fournie aux préparateurs en zone de production. Cette étiquette est collée sur la face libre de la poche puis la poche est donnée au pharmacien pour qu'il libère l'ensemble des traitements du patient.

### 3. Ressources documentaires

Le système documentaire est une partie essentielle du management de la qualité et obligatoire pour être en accord avec les bonnes pratiques des préparations hospitalières<sup>2</sup>. Ce système était déjà développé au sein de la pharmacie et plus particulièrement à l'URC. L'ajout de cette nouvelle activité a entraîné la création de nouveaux documents qualités.

La création d'une procédure (cf. annexe 8) qui décrit l'ensemble des acteurs, leur rôle, les équipements, et les modes opératoires associés a été introduite dans le manuel d'assurance qualité de l'URC.

Chaque changement de pratique a été accompagné d'un mode opératoire expliquant et décrivant les nouvelles actions à réaliser par les protagonistes. Ces différents documents sont valables pour la version 5.1 et devront probablement être revus lors de l'installation des prochaines versions. Les modes opératoires (MO) créés sont les suivants :

- MO de création d'une dose standard dans Chimio® (cf. annexe 9)
- MO de préparation d'une dose standard (cf. annexe 3)
- Fiche de libération (cf. annexe 5)
- MO de contrôle et de libération d'une dose standard (cf. annexe 6)
- Enregistrement de la détermination des limites d'acceptabilité pour le contrôle par pesée des doses standards (cf. annexe 7)
- MO de l'attribution d'une dose standard à un patient sur le logiciel Chimio® version 5.1 (cf. annexe 10)

#### 4. Sélection des doses standards

A la suite de notre simulation sur les consommations de l'année 2012, le choix des DS a pu être réalisé par les pharmaciens de l'URC avec un arrondi fixé à 5% par l'équipe médicale et pharmaceutique.

##### 4.1 Poches de 5FU

La simulation avec les poches de 5FU à l'arrondi de 5% avait isolé 3 poches à réaliser pour obtenir 45% des préparations annuelles.

Une harmonisation des pratiques des prescripteurs de gastro-entérologie sur les protocoles associant les doses bolus et les diffuseurs de 5FU (type FOLFOX, FOLFIRI...) a été initié au début de l'année 2013.

Pour le bolus, la posologie a été réduite de moitié passant de 800 à 400 mg/m<sup>2</sup> alors que pour le diffuseur elle a été doublée, passant de 1200 à 2400 mg/m<sup>2</sup>/48h.

Le pourcentage des prescriptions de gastro-entérologie étant largement majoritaire (plus de 80% des prescriptions de 5FU) et cette modification étant systématique pour les nouveaux patients ainsi que ceux ne supportant pas les anciennes posologies, nous avons réussi à exploiter nos résultats obtenus à partir de la simulation des consommations de 2012.

En effet, il existe un facteur 2 entre l'ancienne et la nouvelle posologie des poches de 5FU. Nous avons donc extrapolé les résultats en divisant par ce facteur les poches sélectionnées sur l'année 2012. De plus, la nouvelle posologie de gastro-entérologie (400 mg/m<sup>2</sup>) se rapproche de celle prescrite dans le cancer du sein (500mg/m<sup>2</sup>), qui était peu concernée par les DS sélectionnées.

Après avoir pris en compte ces nouvelles posologies, nous avons sélectionné les doses de 700 et 800 mg pour commencer la production des DS. Le pourcentage de substitution envisagé avec ces deux DS est de l'ordre de 50% des poches totales de 5FU et sera évalué après 3 mois de production.

L'étude des consommations pour définir un stock optimal était difficilement réalisable à cause du changement de posologie. L'évaluation du nombre de poches à fabriquer par

campagne sera réévaluée après 3 mois de production. Les premiers stocks seront déterminés à l'aide des plannings prévisionnels disponibles sur Chimio®.

#### *4.2 Diffuseurs de 5FU*

Comme nous venons de le voir précédemment, la mise à jour des pratiques en gastro-entérologie a modifié les doses prescrites des infuseurs. Néanmoins, les diffuseurs sur 48 heures sont uniquement prescrits en gastro-entérologie et donc sont tous concernés par ce changement de posologie.

Les dosages choisis pour commencer la production sont donc le double des doses standards sélectionnées par la simulation : 4000 et 4600 mg.

Les quantités à produire ont été déterminées à l'aide des consommations de 2012 avec les diffuseurs de 2000 et de 2300 mg. Les consommations mensuelles moyennes étaient de 18 pour les deux dosages (cf. annexe 4). La quantité à produire lors de chaque campagne de production devra donc être de 9 diffuseurs.

#### *4.3 Cyclophosphamide*

La stabilité et l'homogénéité des prescriptions du cyclophosphamide permettent sa standardisation. Son temps de préparation important (reconstitution de la poudre) a décidé l'équipe pharmaceutique de le standardiser dans le but de lisser l'activité.

La simulation a sélectionné 3 doses standards permettant de réaliser près de 50% des préparations. Ces 3 doses sont 800, 900 et 1150 mg.

Les quantités à produire ont été déterminées à l'aide des consommations de 2012. Les consommations mensuelles moyennes étaient de 11, 9 et 9 unités, respectivement pour les dosages de 800, 900 et de 1150 mg (cf. annexe 4). La quantité à produire lors de chaque campagne de production devra donc être de 5 poches pour chacun des dosages.

#### **4.4 Paclitaxel**

Pour le moment, nous avons décidé de ne pas réaliser des doses standards de paclitaxel car la simulation à l'arrondi de 5% n'a pas permis d'atteindre les 50% (41%) des préparations. De plus, la durée de stabilité est à la limite de notre critère d'acceptabilité ce qui augmente les risques de perte de produit. Enfin, le coefficient de variation sur les consommations (cf. annexe 4) est élevé, ce qui indique une variation importante des quantités consommées risquant d'augmenter encore les risques de surproduction et donc de perte du produit.

### **5. Difficultés rencontrées**

L'initiation de la production de DS s'est effectuée de manière progressive. Elle a été confrontée à certaines difficultés.

#### **5.1 Module « doses standards »**

Les principales difficultés rencontrées ont porté sur les opérations contrôlées par le module « dose standard » du logiciel Chimio® et concernaient l'étiquetage, la traçabilité des informations (solvant, manipulateurs, volume...), la régénération des doses standards et la préparation des diffuseurs.

##### ***5.1.1 Etiquetage- Traçabilité des informations***

L'absence d'éléments de traçabilité sur la fiche de fabrication ainsi que sur l'étiquette a été mise en évidence. Ces éléments de traçabilité manquant étaient les suivants : numéro de lots du solvant, nom des opérateurs, date de fabrication, symbole des conditions de stockage.

##### ***5.1.2 Régénération d'une dose standard***

Après la prescription médicale d'une dose pouvant être substituée par une dose standard, le médecin ou le pharmacien attribue la DS à un patient donné. Il est possible que le patient ne reçoive pas la dose standard attribuée pour différentes raisons (intolérance, bilan biologique

contre-indiquant une chimiothérapie, accident de perfusion des produits précédent l'injection de la DS...). Un des avantages du concept des DS est la possibilité de réattribuer une dose non utilisée à un autre patient. Malheureusement, la version 5.1 de Chimio® ne permet pas de remettre en stock disponible une dose attribuée mais non-administrée.

#### *5.1.3 Préparation des diffuseurs*

Les diffuseurs de 5FU ont été choisis pour être standardisés. Ce choix est motivé par le nombre de prescriptions, l'homogénéité des dosages et une durée de stabilité importante du produit. Les fiches de fabrication éditées par le module DS étaient fausses car elles ne prenaient pas en compte le volume de solvant à ajouter au volume de 5FU pour atteindre le volume minimal de 88 ml des diffuseurs.

#### *5.1.4 Gestion de stock*

Les flacons consommés pour la fabrication des DS sont décrémentés sur le logiciel Chimio® mais ne le sont pas dans la base Pharma® (logiciel de gestion pharmaceutique). Ce problème a engendré des erreurs de stock dans Pharma® et aurait pu entraîner des problèmes de commandes.

L'ensemble des difficultés a été signalé à la société Computer Engineering qui s'est engagée à résoudre ces défauts dans une prochaine version. Les problèmes d'étiquetage ont pu être réglés après l'installation d'une mise à jour sur la version 5.1.

### 5.2 Automatisation

L'automatisation est une avancée rendue possible avec le principe des doses standards pour la fabrication des poches standards. La méthode par remplissage par pompe péristaltique (pompe Baxter repeater®) a été envisagée et étudiée au CHM. Elle permettait la production en série de poches avec un volume constant et réglable. L'utilisation de ce genre de pompe est conçue pour travailler dans ce type d'environnement de travail (isolateur ou PSM II).

Cependant, le coût de ce matériel par rapport au nombre de poches envisagées ne permettait pas de justifier l'acquisition de celui-ci. De plus, la taille de la pompe étudiée n'était pas compatible avec l'espace de travail sous l'isolateur et la taille des sas de stérilisation.

## **C. Retour d'expérience**

La production des DS préparées à l'avance a été initiée à la fin du mois de mars 2013 par la fabrication des poches de 800 mg de 5FU. Nous sommes ensuite montés progressivement en charge avec la fabrication de poches de 700 mg de 5FU. Une analyse a été effectuée après les 3 premiers mois de production pour chaque dose.

### **1. Poches 5FU de 800 mg**

La poche de 800 mg a été la première DS mise en production. 63 poches ont été fabriquées durant les 3 premiers mois. L'intervalle de substitution pour cette dose standard est compris entre 760 mg et 840 mg. Cent pour cent des doses fabriquées ont pu être utilisées.

Le pourcentage de poches substituées par rapport à l'ensemble des poches de 5FU produites durant cette période est représenté par la figure 9. Les poches DS fabriquées de 800 mg représentent 27% de la production totale de poches de 5FU.

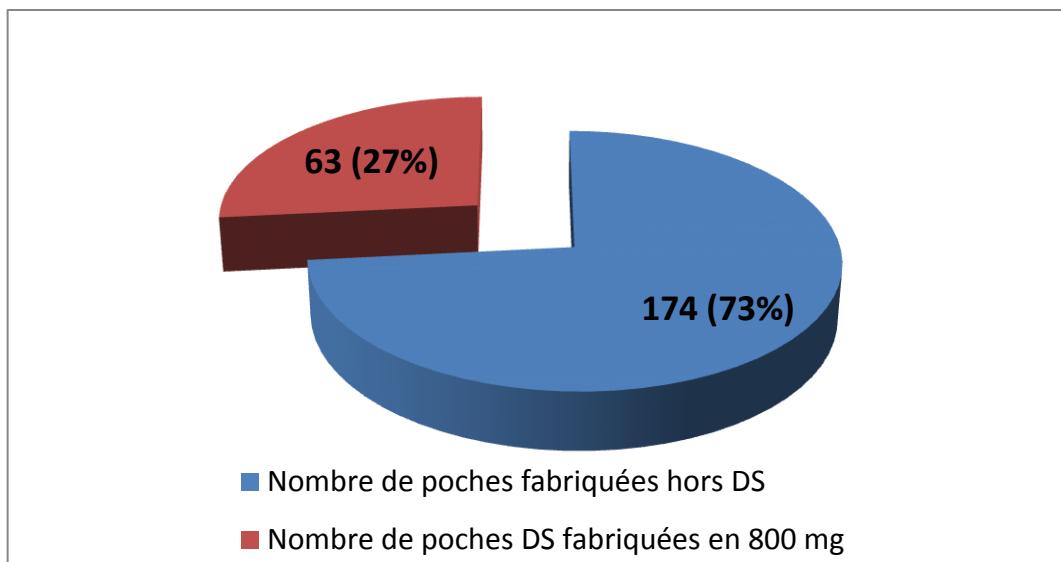


Figure 10 : Représentation du nombre de poches substituées sur le nombre totale de poches de 5FU produites sur les 3 premiers mois (mars à juin 2013) à la PUI du CHM.

Après l'analyse de l'ensemble des prescriptions de 5FU sur la période de mars à avril 2013, il apparaît que 74 d'entre elles correspondaient à l'intervalle de doses de la DS 800 mg (760 mg et 840 mg). Dans la pratique, 63 doses prescrites ont été substituées par nos DS, soit 85% des prescriptions (cf. figure 10)

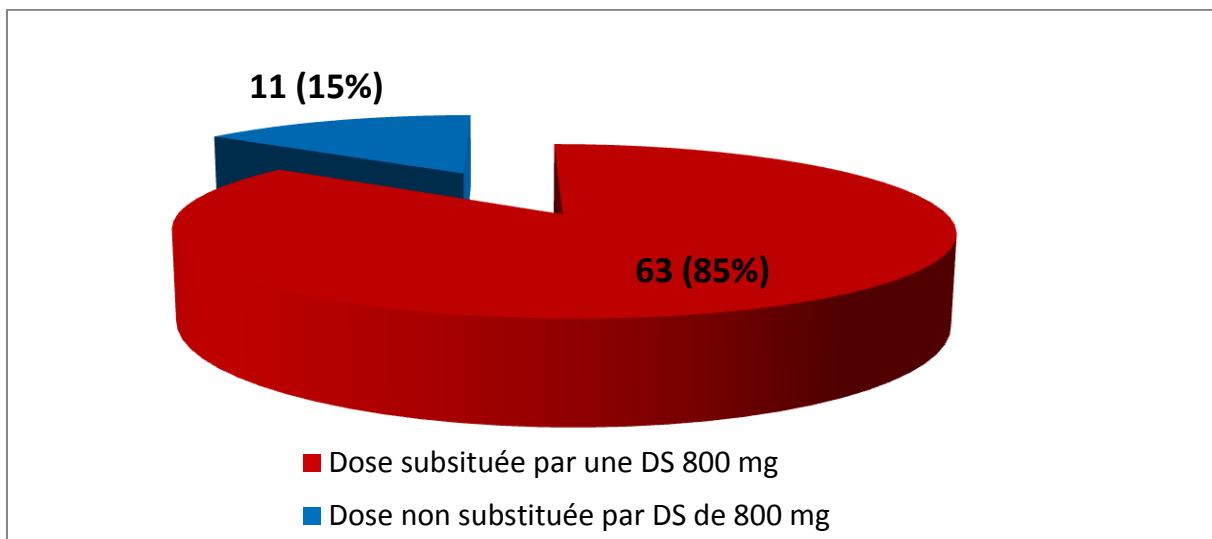


Figure 11 : Représentation du taux de substitution pour les poches comprises entre 760 mg et 840 mg par la DS de 800 mg sur les 3 premiers mois (mars à juin 2013) au CHM.

Concernant le dosage des doses prescrites substituées, une seule dose remplacée sur les 63 était différente de 800 mg (760 mg). Notre arrondi n'est donc pas efficient. Il ne permet pas d'obtenir un intervalle suffisamment large pour substituer différents dosages.

Le nombre de campagnes de production a été de 14 lors des trois premiers mois, soit environ 1 par semaine. Néanmoins, comme le montre la figure 11, nous pouvons observer une grande variation concernant le nombre de fabrications de poches de DS. Nous pouvons remarquer que durant les dernières semaines une montée en charge de la production avec une fréquence plus régulière des campagnes.

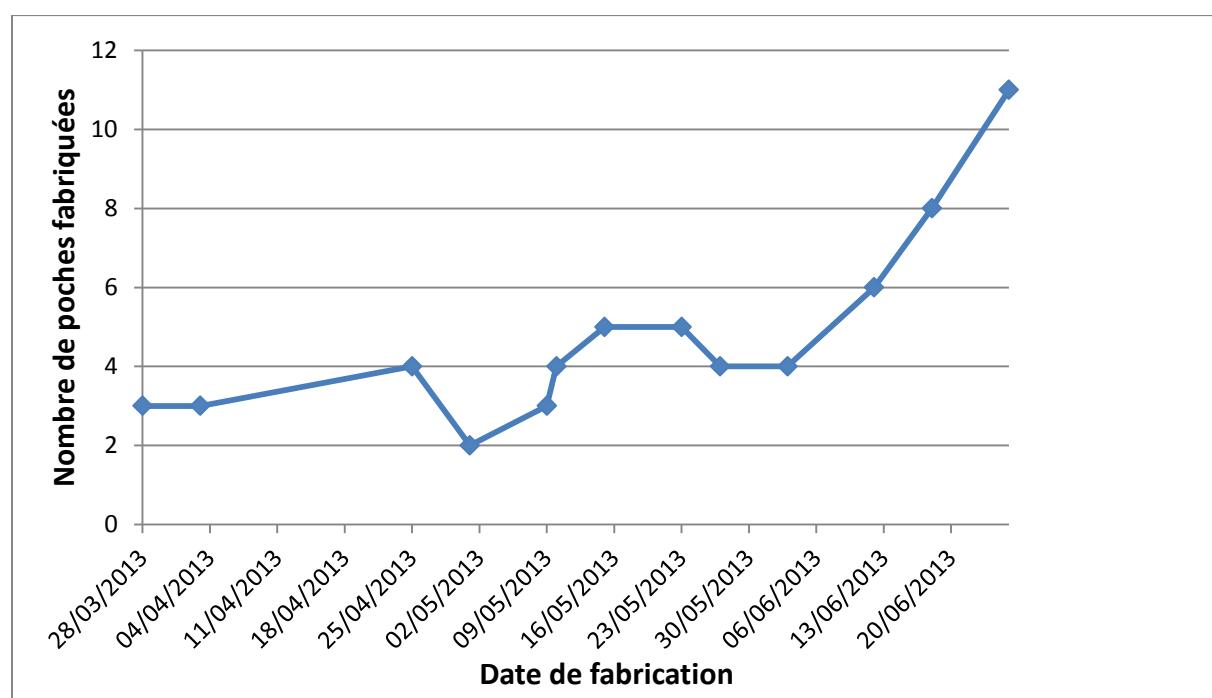


Figure 12 : Quantité de DS 800 mg produite en fonction du temps sur les trois premiers mois de mise en place (mars à juin 2013) au CHM.

## 2. Poches 5FU de 700 mg

Le début de la production des poches de 700 mg s'est déroulé 1 semaine après celle de 800 mg. Quarante-huit poches ont été fabriquées durant les 3 premiers mois. L'intervalle de substitution pour cette dose standard est compris entre 665 mg et 735 mg.

Cent pour cent des doses fabriquées ont pu être utilisées. Le pourcentage de poches substituées représente 21% de l'ensemble des poches de 5FU produites durant cette période et est représenté par la figure 12.

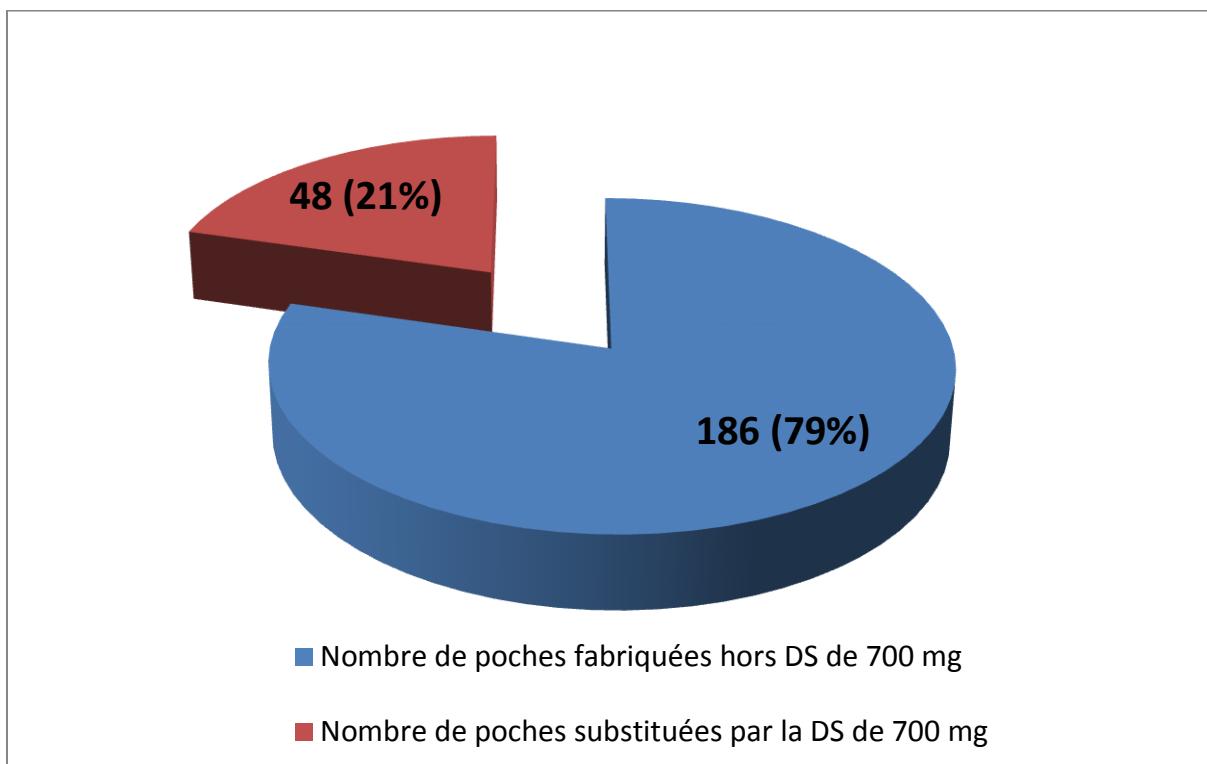


Figure 13 : Représentation du nombre de poches substituées de 700 mg sur le nombre totale de poches de 5FU produites sur les 3 premiers mois de la mise en place à la PUI du CHM.

Le taux de substitution pour les poches pouvant être substituable a été de 100%, c'est-à-dire que toutes les poches pouvant être remplacées par une DS à 700 mg l'ont été. Cette donnée signifie qu'il n'y a jamais eu de rupture de stock.

L'analyse des poches prescrites substituées est identique à celles des poches de 800 mg. En effet, une seule poche substituée par notre DS à 700 mg était différente de la dose prescrite (670 mg).

Onze campagnes de fabrication ont été réalisées durant les 3 premiers mois de production. La fréquence et la quantité de poches produites sont décrites dans le tableau 13.

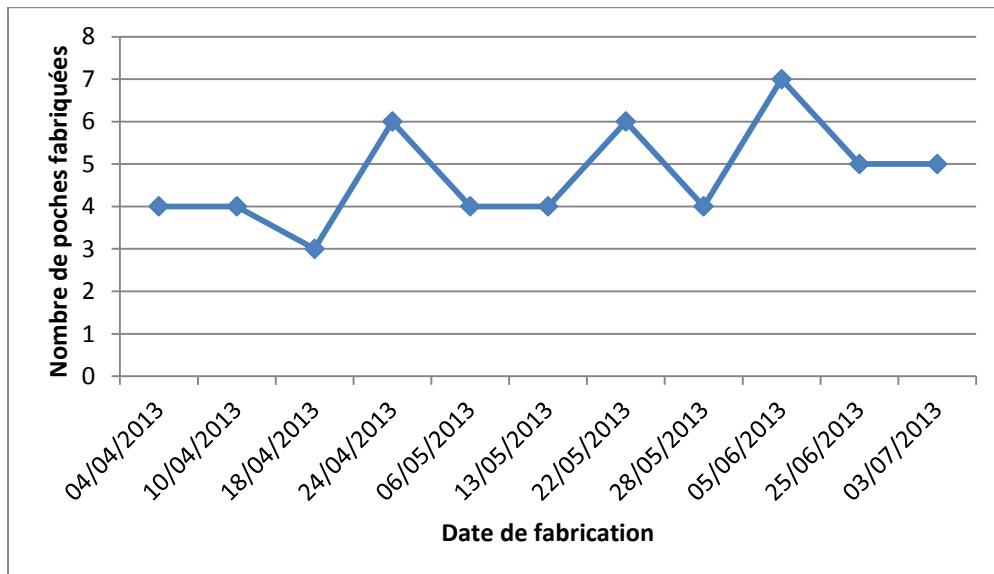


Figure 14 : Quantité de DS 700 mg produites en fonction du temps sur les trois premiers mois de mise en place à la PUI du CHM.

La quantité moyenne produite est de 4,7 poches par campagne. Le rythme de production est d'environ une par semaine.

L'addition de la production des 2 poches standards de 5FU atteint plus de 48% des substitutions sur la totalité des poches de 5FU produites. Si le taux de substitution de la poche standard de 800 mg était de 100%, le taux de substitution global aurait été supérieur à 50% comme désiré dans les critères d'éligibilité à la standardisation.

## IV) Discussion

L'augmentation de l'activité du service de pharmacotechnie (+8% entre 2011 et 2012) et le passage d'une production sous hottes à flux laminaire à une production sous isolateurs en 2009 ont augmenté sensiblement le temps de fabrication des poches de chimiothérapie. Depuis cette période, la pharmacie innove dans son organisation pour réduire le délai pharmacie en optimisant les moyens tout en garantissant une production de qualité.

La mise en place des doses standards au CHM s'inscrit dans cette démarche et permet de substituer des doses prescrites par des doses standards préparées à l'avance.

L'étude de faisabilité, réalisé au CHM, a permis de connaître les molécules éligibles à la standardisation en définissant différents critères :

- un minimum de 500 préparations annuelles ;
- une stabilité physico-chimique minimale de 2 semaines ;
- une homogénéité dans les dosages pour pouvoir sélectionner 3 DS à fabriquer permettant d'atteindre au moins 50% de la production totale ;
- une durée de préparation longue. Ce critère est rarement exprimé dans la littérature, mais il nous a semblé important de le mettre en avant car il permet un lissage d'activité plus conséquent que pour un traitement avec une reconstitution « classique ».

Le critère financier avec la meilleure gestion des reliquats par les DS n'a pas été pris en compte pour l'initiation de cette nouvelle activité. Notre choix s'est porté en priorité sur des molécules peu coûteuses pour évaluer la faisabilité du concept avant de le développer à d'autres molécules plus onéreuses.

L'ensemble de ces critères ont été fixés afin d'avoir un maximum de substitutions tout en optimisant les ressources afin d'éviter les risques de perte de produit.

Notre étude de faisabilité a permis de révéler le caractère restrictif de ces critères car seulement 2 molécules ont pu être standardisées par notre centre (5FU et

cyclophosphamide). En effet, le volume de préparations devant atteindre plus de 500 préparations par an, de nombreuses molécules n'ont pas pu être sélectionnées. Ceci est dû au fait que notre établissement possède une activité diversifiée en oncologie, multipliant les protocoles et le nombre de molécules utilisées. L'autre frein à l'extension des DS est la stabilité souvent trop faible des molécules diluées. C'est pourquoi, il est indispensable que les industriels ou les scientifiques multiplient les études de stabilité des produits. L'augmentation des durées de stabilité (par exemple la congélation<sup>86, 87</sup>) est à développer pour les molécules anticancéreuses et permettrait d'étendre la standardisation (ex : seringues de Vidaza® représentant 20% de notre activité totale).

Malgré ces difficultés nous avons débuté la production de DS de poches de 5FU et nous avons réalisé un premier bilan à 3 mois. La production de DS a été de 115 poches fabriquées (poches de 5FU à 700 et 800 mg) avec 100% des poches attribuées. Cela représente près de 10 poches substituées par semaine.

La gestion des stocks par la pharmacie a été efficiente car nous avons eu 92% des poches substituables qui ont pu être remplacées par une des deux DS et aucune poche standard n'a été jetée. La production régulière et la constitution d'un stock ont été difficiles à obtenir au commencement dû au manque de visibilité engendré par l'absence de données sur la consommation des poches de 5FU. On peut remarquer que les dernières semaines, les campagnes de production sont devenues plus régulières (1 par semaine). Le rythme est plus élevé qu'initialement prévu (bimensuelle) car nous n'avons standardisé que 2 DS (au lieu 5 ou 6), ce qui a permis d'avoir un rythme de production plus élevé et ainsi de diminuer le risque de perte de produits. De plus, la production des DS se faisant après les préparations de la journée, le temps imparti varie selon les campagnes de production. Par conséquent, le nombre de poches réalisées est difficilement prévisible. Cette fréquence sera réévaluée avec la multiplication des dosages standardisés.

Le choix de nos dosages fut judicieux car avec ces deux dosages, nous atteignons le taux désiré avec plus de 50% de substitutions par rapport à la production totale des poches de 5FU.

Concernant les services de soins (médecins et infirmiers), aucun problème n'a été signalé depuis l'utilisation des poches standards. Cette bonne intégration des DS est le signe que les

efforts de la pharmacie pour accompagner ce changement de pratiques ont été récompensés.

Ce changement de pratiques a engendré la création de nombreux documents qualité qui ont permis la formation des opérateurs. La rédaction de ces documents a été réalisée par l'ensemble de l'équipe (PPH, pharmaciens, interne). Ils ont été validés par la cellule qualité de la PUI, avant d'être utilisés.

Cependant, les 115 poches de doses standards de 5FU représentent moins de 5% des préparations totales effectuées dans cette période de 3 mois. Ce faible pourcentage est la conséquence du peu de molécules éligibles. Il est également dû aux problèmes rencontrés avec le module DS du logiciel Chimio®. Une des autres raisons de ce faible pourcentage est la méthode choisie par le CHM de la poche unique par rapport à l'utilisation de plusieurs seringues. En effet, cette méthode accepte des associations de plusieurs doses permettant d'élargir le nombre de doses standards mais a été refusée car elle ne correspondait pas à notre type de production.

Ce faible pourcentage de substitution est dû également à l'arrondi choisi de 5%. Celui-ci est peut-être à réévaluer avec les prescripteurs et pourrait être modulable en fonction des molécules. La définition de l'arrondi est un sujet sensible et doit faire l'objet d'une réflexion approfondie avec si possible l'appui de publications sur le sujet. Il n'existe que trop peu d'études<sup>88, 89</sup> sur ce sujet. Une enquête sur les doses standards auprès des prescripteurs du RU en 2009<sup>90</sup> arrive à la même conclusion et encourage la mise en place d'études afin de d'observer les variations de la réponse clinique (tolérance ou efficacité) entre les différentes méthodes de calcul.

En effet, le concept des DS interroge sur le calcul des doses en fonction de la SC, une notion remise en cause depuis plusieurs années. Ce concept prend ses distances quant à l'individualisation des doses à l'excès en fonction de la SC, qui comme nous l'avons vu, ne permet pas de s'affranchir des variations interindividuelles. Les recherches progressent et permettent, pour certains traitements, de connaître les profils individuels d'élimination des produits (5FU, irinotecan). Ces caractéristiques personnelles sont connues à l'aide de tests biologiques spécifiques, souvent coûteux (ex : recherche de l'activité de la DPD pour le 5FU<sup>34</sup>), qui sont rarement utilisés en routine et reste limités à quelques molécules.

Néanmoins, les traitements individualisés sont compatibles avec le concept de la standardisation. En effet, l'étude de l'Université de Michigan associée à celle de Lyon<sup>42</sup> nous indique que pour les 3 profils d'élimination existant pour le docétaxel, il pourrait exister 3 doses à administrer (faible, normal et fort « métaboliseurs »). Ces 3 doses pourront être standardisées à condition qu'elles respectent les critères définis dans notre étude.

La mise en place pratique des DS a engendré une adaptation du service de pharmacie. Le principal changement a été la connaissance et la maîtrise du module doses standards du logiciel Chimio®. Comme nous l'avons vu précédemment, ce module s'est avéré imparfait avec de nombreux dysfonctionnements remettant en cause la production de certaines molécules. La production des diffuseurs n'a pas pu être initiée car le module DS éditaient des fiches de fabrication erronées (volume du solvant). Lors de notre enquête auprès des autres centres pratiquant les DS, ces imperfections au niveau du logiciel nous avaient été rapportées. Une réunion téléphonique a été organisée avec la société exploitant le logiciel Chimio® pour discuter de ces problèmes. La version « test » 5.2 a été livrée à la fin du mois d'août. Après avoir réalisé une qualification opérationnelle, les principaux problèmes (diffuseurs et régénération de dose) semblent avoir été résolus. Néanmoins, le modèle des fiches de fabrication après attribution de la DS ne nous satisfait pas et devra être amélioré.

Le statut des préparations standards est apparu comme une autre problématique pour les pharmaciens car, de celui-ci, découle des obligations réglementaires. Certains centres les définissant comme des préparations hospitalières<sup>91</sup> alors que d'autres les considèrent comme des préparations magistrales. Avant la mise en place des DS, toutes les préparations de chimiothérapie au CHM étaient fabriquées pour un patient donné à la suite d'une prescription médicale. Ces préparations sont des préparations magistrales répondant bien à la définition de ce type de préparations : « *tout médicament préparé extemporanément en pharmacie selon une prescription destinée à un malade déterminé* »<sup>91</sup>.

Dans le cas des doses standards préparées à l'avance, ces poches ne sont pas destinées à un patient donné mais à différents patients. Elles ne répondent plus à la définition des préparations magistrales. C'est pourquoi, devant ce flou réglementaire et le choix différent des centres, nous avons interrogé l'ARS et l'ANSM pour connaître la réglementation en

vigueur sur les DS. Les agences gouvernementales ont répondu qu'elles étaient en train de créer un statut particulier avec une réglementation spécifique devant paraître à la rentrée prochaine. En attendant ce texte, les autorités nous précisent que nous devons être responsables de nos préparations standards en terme de stabilité et de qualité microbiologique. La stabilité de nos préparations est justifiée par des études bibliographiques alors que la stérilité de nos poches est assurée par une maîtrise de l'environnement aseptique à l'aide de contrôles bactériologiques et particulaires réguliers de notre zone de production (conforme au BPP). Une des autres conséquences de ce statut imprécis est l'absence d'obligation d'avoir une échantillothèque de nos DS produites à l'instar des préparations hospitalières. Les différentes obligations réglementaires seront revues lors de la sortie du texte statuant sur les doses standards de chimiothérapie.

La préparation des DS commence à être bien maîtrisée par l'équipe et bien intégrée à l'organisation générale du service de l'URC. La production de doses standards de cyclophosphamide a commencé depuis quelques semaines avec les dosages 800 et 900 mg. Il est prévu de continuer à diversifier la production et d'augmenter les dosages dans les semaines à venir. Les prochains dosages réalisés seront les suivants :

- Poches de 600 mg de 5FU
- Cyclophosphamide 1150 mg
- Diffuseurs de 5FU (4000 mg et 4600 mg)

Le développement de ces nouvelles DS permettra un lissage plus important de la production dont les bénéfices (diminution des pics d'activité, gain de temps) seront davantage constatés par les patients et le personnel.

Une fois que l'activité sera maîtrisée, la préparation de poches standardisées de molécules onéreuses (rituximab, trastuzumab) pourra être commencée avec, pour objectif, l'économie de flacons grâce à la meilleure gestion des reliquats et l'utilisation de flacons entiers.

L'enquête évaluant le délai global de mise à disposition des chimiothérapies, qui sera réalisée en début 2014 devrait permettre de connaître le temps gagné grâce à la mise en place des DS. De plus, une réévaluation régulière (tous les 6 mois) devra être faite pour

connaître les molécules pouvant être standardisées ou dont la standardisation doit être arrêtées. Celle-ci devra porter sur le choix des molécules, des dosages et des quantités.

Enfin, une des pistes d'amélioration dans la production des DS est l'automatisation de celle-ci et du contrôle pour gagner en productivité et en sécurité. Malheureusement, la production actuelle n'est pas suffisante pour rendre indispensable l'achat d'un appareil. Néanmoins, il serait intéressant de réaliser une étude sur tous les automates existants sur le marché (pompe péristaltique, robot, multispec®, HPLC...) et d'évaluer leur compatibilité avec l'URC du CHM.

Cette automatisation permettrait à l'URC de prendre en charge d'autres missions. En effet d'autres médicaments dispensés à l'hôpital (Cancidas® en pédiatrie...) nécessitent une préparation qui est actuellement réalisée dans les services de soins par les infirmières. Ces préparations ne sont pas fabriquées dans les conditions des BPP et, dans la majorité des cas, ne subissent aucun contrôle. De plus, certains de ces produits étant onéreux, l'utilisation des reliquats par la pharmacie pourrait s'avérer très positif sur le plan économique.

## V) Conclusion

La mise en place des doses standards au CHM a pour objectif de réduire le délai de mise à disposition des traitements par la pharmacie et de diminuer l'engorgement de notre production. Ce concept, issu des pays anglo-saxons, est très peu développé dans notre pays (4 centres le réalisent en routine).

Son initiation a pu être entreprise avec l'arrivée d'un module dédié à cette activité sur notre logiciel de prescription (Chimio®) et après une étude de faisabilité. Trois mois après les premières poches de doses standards fabriquées, nous avons pu tirer un premier bilan de ce nouveau mode de production.

La production a été de 115 poches pour deux dosages standardisés (poches de 700 et 800 mg de 5FU) et aucune poche n'a jetée. Ces premiers résultats satisfont les pharmaciens et les rassurent quant au risque de péremption des poches. Les préparateurs ressentent de plus en plus l'intérêt de réaliser ces poches à l'avance et se sentent ainsi soulagés lors des périodes de forte activité. Le développement des doses standards (diffuseurs et poches de 600 mg de 5FU...) est en cours et devrait permettre un lissage d'activité encore plus important.

Les changements de pratiques ont été bien maîtrisés par la pharmacie. Néanmoins, la sortie prochainement d'un texte réglementaire sur les DS devrait permettre de répondre aux questions restées en suspens. C'est pourquoi, nous allons devoir éventuellement ajuster nos pratiques.

Cette mise en place n'est pas isolée dans la chaîne des protagonistes du circuit des chimiothérapies. En effet, les hôpitaux de jours ont été regroupés dans un seul et même service pour optimiser les ressources. Le service transport a ajouté un passage supplémentaire pour limiter le temps d'attente des traitements à la pharmacie. L'intégration des DS par la pharmacie s'inscrit donc dans un ensemble d'actions correctives visant à réduire le temps de présence des patients au sein de l'établissement.

## **ANNEXE**

### **Annexe 1 : Fiche de recueil des données**

Etiquette du  
produit  
à coller.

→ ***A remplir par la pharmacie.***

- Heure du OK :
- Heure de libération :

→ ***A remplir par le service.***

- Heure de livraison (à récupérer auprès du chauffeur ou sur l'étiquette de la glacière) :
- Heure d'administration :
- Heure d'arrivée du patient :

Regrouper les fiches et les retourner à la fin de l'enquête à la pharmacie SVP.

**Annexe 2 : Questionnaire au centre ayant une expérience dans les doses standards**

1. Quelles sont les molécules dont vous assurez la reconstitution en dose standard ?
2. Depuis combien de temps effectuez-vous des reconstitutions en doses standards ?
3. Combien de temps et de personnel est imparti chaque semaine pour la réalisation de vos doses standards ? Combien de préparations réalisez-vous chaque mois ?
4. Quel est le statut de ces préparations (magistrales ou hospitalières) ?
5. Effectuez-vous des contrôles qualité particuliers dans le cadre de ces préparations (bactériologique, physico-chimique...) ?
6. Quel pourcentage d'arrondi effectuez-vous pour les préparations?
7. Quel est le pourcentage de poches préparées et non administrées à un patient ?
8. Comment réalisez-vous les préparations des doses standards (utilisation de pompes, automates, manuel...) ?
9. Etes-vous satisfait par le module dose standard de chimio® ?

### **Annexe 3 : Mode opératoire de préparation des doses standards**

 C.H. LE MANS PHARMACIE	MODE OPERATOIRE DE PREPARATION DES DOSES STANDARDS	M/A page : 1/5
<u>date de rédaction</u> : // Visa :	<u>date de validation</u> : // Visa :	

#### **❶ OBJET**

Ce document décrit les différentes étapes concernant d'entrée en stock d'une dose standard dans le logiciel CHIMIO.

#### **❷ MATÉRIEL ET DOCUMENTS**

- Logiciel CHIMIO: COMPUTER ENGINEERING

#### **❸ DEFINITIONS**

Dose standard : Dose déterminée à l'avance permettant de substituer une dose prescrite par un médecin si celle-ci est comprise dans un intervalle de +/- 5% de la dose prescrite initiale.

#### Differents états possibles d'une prescription :

Une ligne de prescription peut être (à l'écran) à l'état prévu, demandé, en cours de fabrication, préparé, dispensé ou administré.

Prévu « noire » : Le médecin a l'intention de prescrire. Le pharmacien n'a pas validé l'ordonnance.

Prévu « vert » : Le médecin a l'intention de prescrire. Le pharmacien a validé l'ordonnance.

Prescrit « noire » : Ordonnance prescrite mais non validée par le pharmacien.

Prescrit « vert » : Ordonnance prescrite et validée par le pharmacien.

Demandé « noire » : « OK CHIMIO » mais non validé par le pharmacien.

Demandé « vert » : « OK CHIMIO » et validé par le pharmacien. Donc les produits peuvent être fabriqués. Les fiches de fabrication et les étiquettes peuvent être éditées.

En cours de préparation : Les fiches de fabrication et les étiquettes sont éditées. La préparation est commencée. (cas d'une fabrication classique)

Préparé : Une dose standard a été associée à une ligne de la prescription.

Dispensé : La préparation est terminée et partie dans le service.

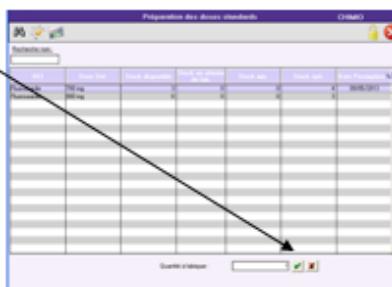
Administré : L'administration a été validée par l'infirmière sur le logiciel.

 C.H. LE MANS PHARMACIE	<b>MODE OPERATOIRE DE PREPARATION DES DOSES STANDARDS</b>	M/A page : 2/5
date de rédaction : // Visa :		date de validation : // / .... Visa :

## ❶ MODE OPERATOIRE

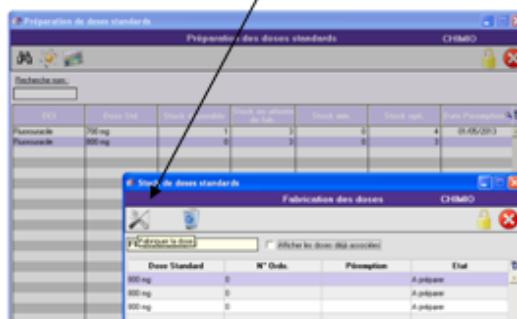
### I. Programmation de la fabrication

- Cliquer sur l'onglet « Activité ».
- Cliquer sur la ligne « Préparation standard ».
- Sélectionner la dose standard souhaitée (5 FU 800mg, 700mg, ...).
- Indiquer la quantité à fabriquer. (par défaut le logiciel propose le nombre nécessaire pour atteindre le stock optimal)
- Valider. ✓

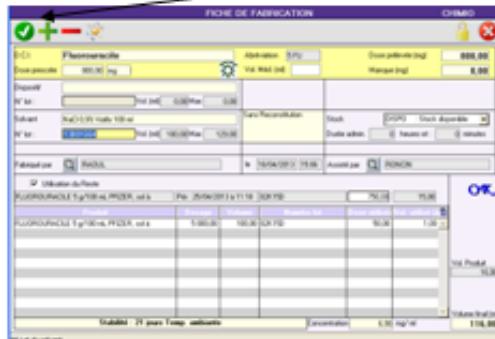


### II. Mise en fabrication

- Double cliquer sur la ligne de la dose standard souhaitée.
- La fenêtre « Fabrication des doses » apparaît.
- Cliquer sur l'icône « Fabriquer la dose ». ✎



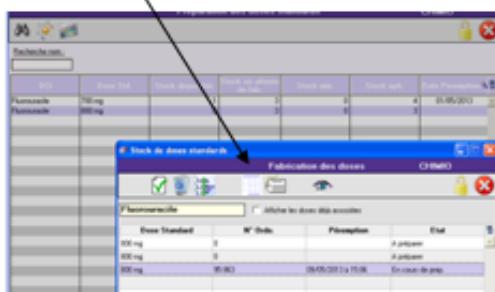
- La fenêtre « Fiche de fabrication » apparaît.
- Vérifier les composants de la fiche de fabrication : produit, dose, volume.
- Valider la fiche de fabrication en cliquant sur l'icône ✓



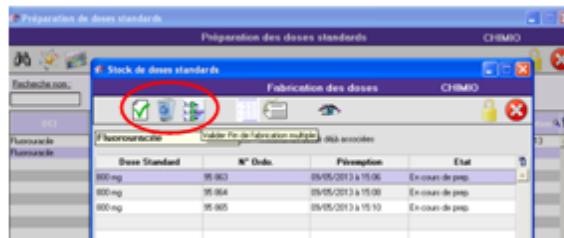
- Le statut de la dose standard passe « En cours de préparation » et un numéro d'ordonnancier est attribué à la dose standard.

### III. Edition d'une fiche de fabrication

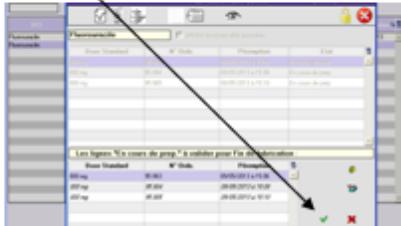
- Sélectionner la ligne de la dose standard à fabriquer..
- Cliquer sur « Editer la fiche de fabrication » et l'imprimer



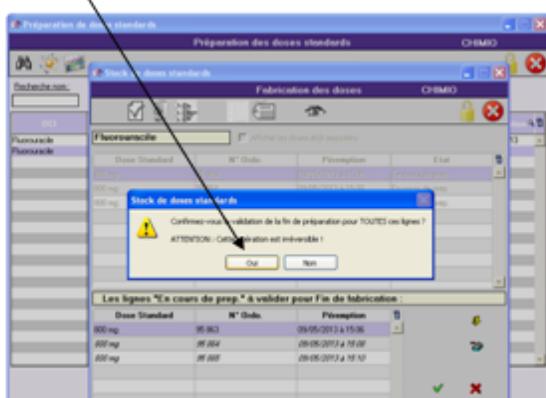
- Recommencer l'opération pour chaque ligne souhaitée de doses standards à préparer.
- Valider la fin de fabrication :
  - o Pour une seule dose, cliquer sur « Valider »
  - o Pour plusieurs doses : cliquer sur « Valider fin de fabrication multiples »



- Cliquer sur l'icône valider. ✓



- Cliquer sur « oui »



=> les préparations passent à l'état : « Préparé » et sont disponible à être utiliser

#### IV. Etiquetage et stockage

- Les poches de doses standards sont étiquetées avec les étiquettes présentes sur la fiche de fabrication.
- Une fois les poches étiquetées, elles sont emballées dans un sur emballage qui est soudé.
- Agrafez la fiche de fabrication correspondante au sur emballage contenant la poche
- Stocker les poches en quarantaine dans le compartiment attribué

DATE	AUTEUR(S)	FONCTION
Mars 2013	LOISON G.	Rédacteur
Mars 2013	VIDAL AM.	Vérificateur
Avril 2013	JEMOUR L.	Approbateur

**Annexe 4 : Tableau des consommations mensuelles en 2012 pour établir les stocks optimaux des DS associées**

Dose standard	Consommations mensuelles moyennes	Coefficient de variations (%)
<b>5 FU (2000 mg)</b>	18	45
<b>5FU (2300 mg)</b>	18	23
<b>Cyclophosphamide (800 mg)</b>	11	32
<b>Cyclophosphamide (900 mg)</b>	9	28
<b>Cyclophosphamide (1500 mg)</b>	9	34
<b>Paclitaxel (120 mg)</b>	6	23
<b>Paclitaxel (160 mg)</b>	5	99
<b>Paclitaxel (300 mg)</b>	7	36

## Annexe 5 : Fiche de libération

 C.H. LE MANS	FICHE DE LIBERATION DES DOSES STANDARDS SFU - 800mg/100 mL NaCl 0.9%	M/A page : 1/1
date de rédaction : ...// Visa :		date de validation : ... / .. / .... Visa :

Date de préparation : .../.../....	
Nombre de poches à préparer : .....	Numéro d'ordonnancier de : ..... à .....

FORMULATION :			
PRODUITS	Quantité	lot	péremption
Flacon de 5 g Fluorouracile			
Poche 100 mL de NaCl 0.9%			

FABRICATION ET CONTROLE :				
	N° ordonnancier	Contrôle volume	Masse de la poche (gramme)	Conforme* *Limite d'acceptabilité [.... - ...] (cf. MO)
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				

ETIQUETAGE ET STOCKAGE :				
Date de fabrication : <input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme	Date de péremption : <input type="checkbox"/> conforme <input type="checkbox"/> Non conforme			
Dosage : <input type="checkbox"/> conforme <input type="checkbox"/> Non conforme				
Température de stockage: <input type="checkbox"/> conforme <input type="checkbox"/> Non conforme				
Protection/lumière : <input type="checkbox"/> conforme <input type="checkbox"/> Non conforme				
Contrôleur : .....				

LIBERATION DU PHARMACIEN :				
CONFORMITE : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Signature pharmacien : .....			

## **Annexe 6 : Mode opératoire du contrôle et de libération les doses standards de chimiothérapie**

 C.H. LE MANS PHARMACIE	<b>MODE OPERATOIRE DU CONTROLE ET DE LA LIBERATION DES DOSES STANDARDS</b>	M/A page : 1/2
date de rédaction : // Visa :	date de validation : // Visa :	

### **I - OBJET**

Ce document décrit les différentes étapes du contrôle d'une préparation de dose standard de chimiothérapie

### **II - DOMAINE D'APPLICATION**

Ce mode opératoire s'applique aux différentes étapes du processus de préparation des chimiothérapies par le préparateur et de libération de ces préparations par le pharmacien avant délivrance au service.

### **III – ABREVIATION**

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée.

### **IV – DOCUMENTS ASSOCIES**

- ❑ Procédure générale de préparation des doses standards
- ❑ Fiche(s) de fabrication correspondant à la prescription.
- ❑ Fiche de libération des doses standards

### **V – DESCRIPTION DU MODE OPERATOIRE**

#### **5-1 Contrôle des doses standards de chimiothérapie**

##### **❖ En cours de fabrication : contrôle visuel**

Le préparateur assistant effectue un double contrôle des préparations fabriquées :

- contrôler visuellement la dénomination du produit et le volume prélevé dans le ou les flacon(s) pour les doses fractionnées au vu de la fiche de fabrication ;
- contrôler visuellement le contenant utilisé (nature, volume) et le perfuseur monté ;
- contrôler l'étiquetage (le produit, la dose, le volume final, la date de préparation et de péremption, et les conditions de conservations).
- tracer en temps réel sur la fiche de fabrication et la fiche de libération :
  - le nombre de flacons entièrement utilisés et leur dosage ;
  - Les numéros d'ordonnanciers de l'ensemble des doses standards (uniquement sur fiche de libération)
  - les numéros d'ordonnanciers du flacon entamé en cas d'utilisation d'un reliquat (uniquement sur fiche de fabrication);
  - ses initiales pour tracer la réalisation de ce contrôle.

❖ Après la préparation : Contrôle par pesée

Le préparateur assistant s'assure que le calibrage de la balance dans la ZAC est conforme.

- Peser chaque poche
- Tracer la masse des poches sur la fiche de libération et évaluer leur conformité
- Compléter la fiche de libération

Remarque : Les doses standards sont placées en zone de quarantaine en attendant leur libération par le pharmacien.

**5-2 Libération pharmaceutique des doses standards de chimiothérapie**

Le pharmacien libère les préparations terminées au vu de la fiche de libération.

Les différents points à contrôler sur une campagne de préparation de doses standards sont :

- le contenant : nature et volume de la poche de soluté ;
  - la présence d'un emballage anti-UV, si nécessaire ;
  - la vérification de la traçabilité du contrôle visuel en cours de préparation
  - la vérification des pesées et de leur conformité (+/- 10% du poids moyen)
  - la conformité de la fiche de libération
- ❖ Si tout est conforme, le pharmacien signe la fiche de libération et les doses standards sont mis en stock disponible. La fiche de libération est archivée dans le classeur regroupant l'ensemble des fiches de fabrication.

Dans le cas contraire, il traite la non-conformité et l'inscrit sur la fiche de fabrication correspondante. La non-conformité est enregistrée par le pharmacien ou un préparateur dans le fichier de suivi correspondant.

DATE	AUTEUR(S)	FONCTION
Mars 2013	LOISON G.	Rédacteur
Mars 2013	VIDAL AM.	Vérificateur
Avril 2013	JEMOUR L.	Approbateur

## **Annexe 7 : Enregistrement de la détermination des limites d'acceptabilité pour le contrôle par pesée**

 C.H. LE MANS	ENREGISTREMENT DE LA DETERMINATION DES LIMITES D'ACCEPTABILITÉ D'UNE DOSE STANDARD POUR LE CONTROLE PAR PESEE	M/A page : 1/2
date de rédaction : .../.../... Visa : .....		date de validation : .../.../... Visa : .....

### **I. OBJET**

Ce mode opératoire décrit les modalités pour déterminer les limites d'acceptabilités d'une dose standard pour répondre au contrôle de pesé

### **II. MATERIEL UTILISE ET METHODE**

Date : .../.../....

Balance utilisé : réf.....

	Volume	Dosage	Référence	Laboratoire
DCI : .....				
Solvant : .....				
Accessoires (tubulures, diffuseurs....)				

Les masses seront mesurées au dixième de grammes.

---

### III. MODE OPERATOIRE

- Détermination de la masse moyenne des doses standards

Reconstituer 15 poches standards avec un contrôle visuel des volumes.

Peser ces 15 poches standards.

Déterminer la masse moyenne de ces doses standards et leur coefficient de variation

numéro	Masse (g)	Coefficient de variation (%)	Numéro	Masse (g)	Coefficient de variation (%)
1			9		
2			10		
3			11		
4			12		
5			13		
6			14		
7			15		
9					

=> le coefficient de variation doit être inférieur à 10%.

Si une des valeurs n'est pas comprises dans l'intervalle de 10%, recommencer l'ensemble de l'opération.

La masse moyenne est .... définissant une limite d'acceptabilité à +/-10% de [..... ; .....]

Cet intervalle sera utilisé dans le contrôle de pesé réalisé après la production des doses standards.

## **Annexe 8 : Procédure du circuit des doses standards de chimiothérapie**

		<b>Pole Gestion des Produits de soins- URC</b>		Référence : PTC00XP/A
PROCEDURE		<b>Circuit des doses standards au CHM</b>		
Créé le :	Version du JJ/MM/AAAA		A réviser le :	page(s) : 1/3
Processus de rattachement	(cellule GED)			
Sous processus de rattachement	(cellule GED)			
Services destinataires	URC			
Fonctions concernées	Préparateurs en pharmacie et pharmaciens			

### **I - OBJET**

Cette procédure définit les modalités de préparation et de dispensation des doses standards préparées à l'avance.

### **II – DOMAINE D'APPLICATION**

La présente procédure s'applique à tous les produits préparés par l'URC selon le module doses standards.

### **III – DEFINITIONS ET ABREVIATIONS**

Doses standards (DS) : c'est une dose déterminée à l'avance permettant de substituer une dose prescrite par un médecin si celle-ci est compris dans un intervalle de +/- 5% de la dose prescrite initiale.

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

### **IV – RESPONSABILITE**

Les pharmaciens de l'unité

1. établissent et créent dans CHIMIO les DCI et les dosages pouvant être préparés à l'avance.
2. Définissent les stocks optimaux pour chaque dosage.
3. organisent les rythmes et les temps de production de ces doses standards.

Le pharmacien et le médecin sont responsables de la substitution d'une dose prescrite par une DS.

Les préparateurs de l'unité

1. Assurent la mise en production avec l'édition des fiches de fabrication,
2. Réalisent la préparation, les contrôles dans l'isolateur, l'étiquetage et le stockage des DS préparées à l'avance en ZAC.

Les médecins du centre hospitalier

1. Autorise ou non la substitution de la dose prescrite par une dose standard

### **V – DOCUMENTS DE REFERENCE ET DOCUMENTS ASSOCIES**

#### **1) Documents de référence**

- Bonnes Pratiques de Préparations - 03 décembre 2007
- Bonnes Pratiques de Préparation en Etablissement de Santé, en Etablissement Médico-Sociaux et en Officine de Pharmacie - septembre 2006
- Circulaire DH/DPM 678 du 3 mars 1987 relative à la manipulation des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier

- Circulaire DGS/DH 98-213 du 24 mars 1998 relative à l'organisation des soins en cancérologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés
- Décret n°2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur

## 2) Documents associés

Modes(s) opératoire(s)

MO de la création d'une dose standard dans CHIMIO

MO pour déterminer les masses moyennes des doses standards

MO de préparation d'une dose standard

MO de l'attribution d'une dose standard à un patient

MO d'entrée en zone propre de fabrication des préparations stériles

MO de préparation des paniers

MO de stérilisation des paniers dans les sas des isolateurs

## VI - DESCRIPTION DE LA PROCEDURE

### 6-1 Equipement

- 3 postes informatiques équipés du logiciel informatique CHIMIO avec le module dose standard
- Isolateur 2 postes « cytotoxiques »
- Meubles de stockage des médicaments, dispositifs médicaux et solutés

### 6-2 Processus

#### 6-2-1Création d'une dose standard

Le pharmacien établit les DCI, les doses et le nombre optimal de préparations à fabriquer pour chaque DS puis les enregistrent sur le logiciel CHIMIO selon le MO.

##### 6-1-1 Production des DS

###### Mise en production

Selon l'activité et le planning, le pharmacien ou les préparateurs lancent la production de DS.

###### Préparation

1. Entrée en zone de production stérile des préparateurs selon le mode opératoire (PTC001M/..).
  - Préparation des paniers selon le mode opératoire

- Lancement de la stérilisation des sas selon le mode opératoire
2. Préparation des doses standards selon le MO
  3. Contrôle visuel des préparations par un préparateur
  4. Validation de la prescription par apposition des initiales et des éléments de traçabilité demandée sur la fiche de fabrication et sur la fiche de libération selon le mode opératoire

#### Contrôle

5. Le préparateur pèse les poches standards une fois sortie de l'isolateur et ~~agraphe~~ le ticket de pesée sur la fiche de libération.
6. Il remplit la fiche de libération et vérifie qu'il se situe dans l'intervalle de masse de conformité.

#### Etiquetage et stockage

7. Etiquetage des préparations selon le mode opératoire
8. Emballage des préparations selon le MO
9. Stockage des préparations selon les indications de l'étiquette (température)

#### 6-1-2 Dispensation des DS

##### Attribution

Le pharmacien :

10. Vérifie, lors de la validation pharmaceutique, que la dose prescrite peut être substituée par la DS (date de péremption, dosage...)
11. choisi un numéro de préparation à attribuer au patient sur le logiciel chimio et édite une étiquette selon le MO
12. Le préparateur vérifie la conformité de l'étiquette (numéro d'ordonnancier, nom du patient...) et effectue l'étiquetage la préparation selon le MO.

##### Libération

Libération ou refus de la dose standard par le pharmacien au vu du produit fini.

DATE	AUTEUR(S)	FONCTION
Mars 2013	LOISON G.	Rédacteur
Mars 2013	VIDAL AM.	Vérificateur
Avril 2013	JEMOUR L.	Approbateur

## **Annexe 9 : Mode opératoire de création d'une dose standard dans le logiciel chimio®**

 C.H. LE MANS	<b>MODE OPERATOIRE DE CRÉATION D'UNE DOSE STANDARD DANS CHIMIO®</b>	M/A page : 1/3
<u>date de rédaction</u> : // Visa :		<u>date de validation</u> : / .. / .... Visa :

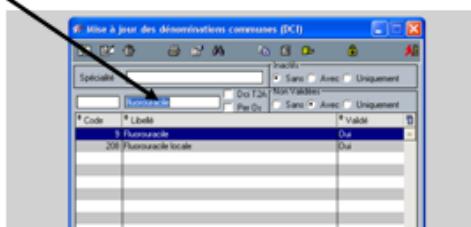
### **I. OBJET**

Ce mode opératoire décrit les modalités pour enregistrer une dose standard dans le logiciel Chimio®.

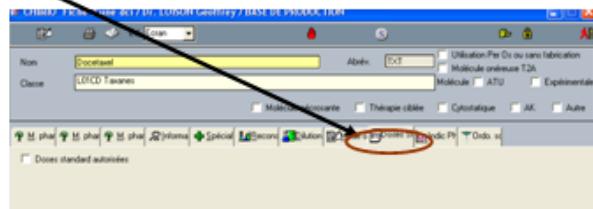
### **II. MODE OPERATOIRE POUR CREER UNE DOSE STANDARD**

Préambule : la DCI doit déjà être créé dans Chimio® (cf. MO)

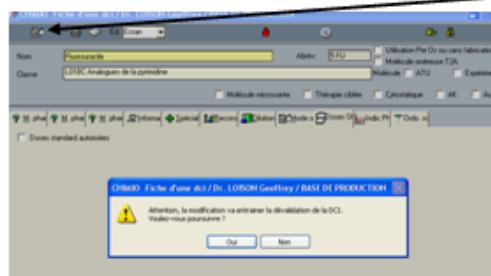
Dans le menu « codification », cliquer sur « pharmacie » puis sur « DCI » et rentrer le nom de la DCI devant être standardisée.



- Double cliquer sur la DCI désirée pour atteindre la fiche DCI puis cliquer sur l'onglet « Dose standard »

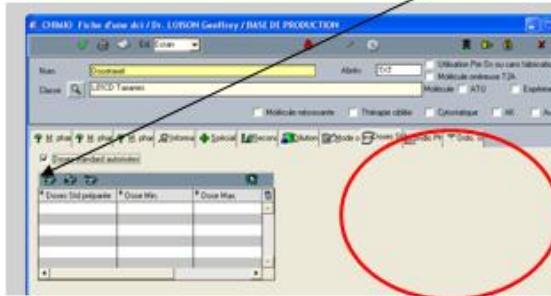


- Pour créer une dose standard, il faut modifier la fiche DCI en cliquant sur l'icône 



- Cliquer sur « oui »

- Cochez la case « Dose standard autorisée » puis cliquer sur l'icône 



⇒ des champs apparaissent (dose standard, dose maxi, dose mini, solvant...) sur le côté droit de l'écran, les renseigner en fonction de l'arrondi choisi, des consommations prévues...



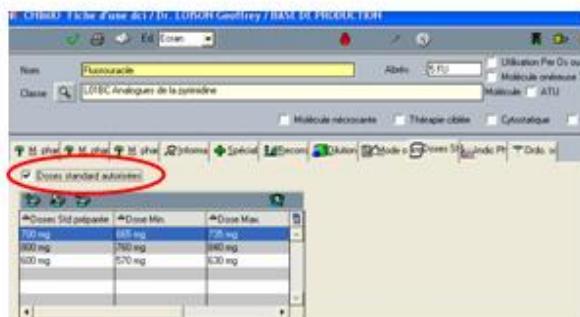
- Valider les informations en cliquant sur la coche verte 
- Pour ENREGISTER la dose standard définitivement, cliquer sur le feu tricolore puis la coche verte en haut à gauche



### III. MODE OPERATOIRE POUR AJOUTER UNE DOSE STANDARD

Vous devez reprendre l'étape pour modifier la fiche DCI dans le mode opératoire ci-dessus.

- Décocher la case « Dose standard autorisée » puis recocher cette même case.



- Cliquer sur l'icône pour ajouter la dose standard désirée
- Remplir les informations dans les cases blanches et cliquer sur l'icône pour valider



- Pour ENREGISTER la dose standard définitivement, cliquer sur le feu tricolore puis la coche verte en haut à gauche



DATE	AUTEUR(S)	FONCTION
Mars 2013	LOISON G.	Rédacteur
Mars 2013	VIDAL AM.	Vérificateur
Avril 2013	JEMOUR L.	Approbateur

**Annexe 10 : Mode opératoire d'attribution des doses standards à un patient sur le logiciel Chimio version® 5.1**

 C.H. LE MANS PHARMACIE	<b>MODE OPERATOIRE DE L'ATTRIBUTION D'UNE DOSE STANDARD A UN PATIENT CHIMIO</b>	M/A page : 1/1
date de rédaction : // Visa :		date de validation : // / .... Visa :

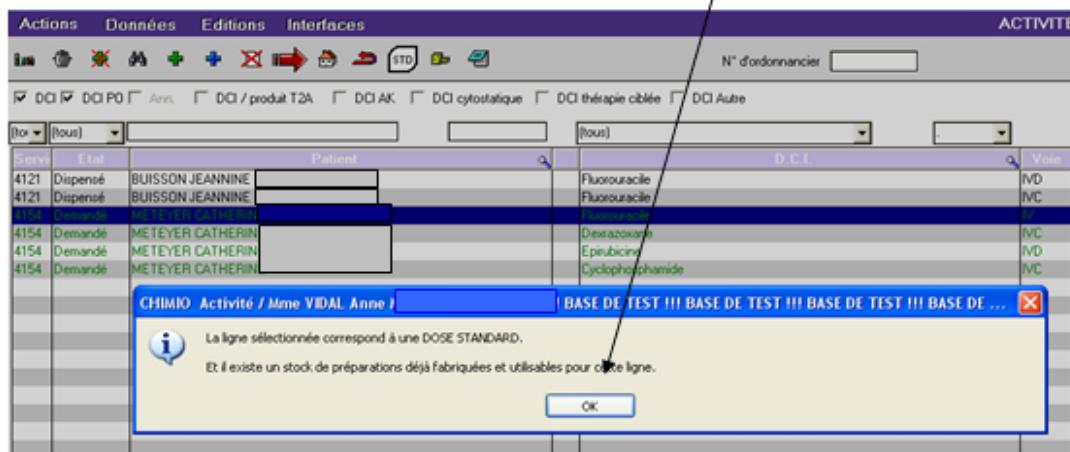
## I. Objet

Ce mode opératoire décrit les modalités d'attribution d'une dose standard à un patient quand la dose prescrite par le médecin est compris dans l'intervalle d'une dose standard.

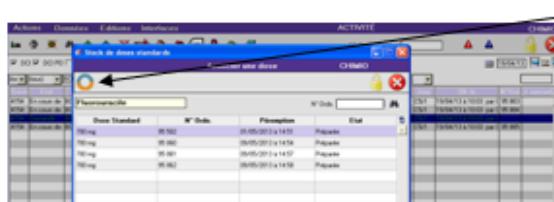
## II. Mode opératoire

**Préambule :** l'attribution d'une dose standard à un patient ne peut se faire que si la prescription est validée pharmaceutiquement (ligne apparait en « vert »)

- Sur le menu « activité » :
  - Cliquer sur la ligne du produit à fabriquer. Si une dose standard existe pour ce dosage, le logiciel la propose.



- Cliquer sur « Ok ».
- La fenêtre « Associer une dose » apparaît.
- Sélectionner sur la dose standard à attribuer puis cliquer sur l'icône.



⇒ La préparation passe à l'état « Préparé »

---

DATE	AUTEUR(S)	FONCTION
Mars 2013	LOISON G.	Rédacteur
Mars 2013	VIDAL AM.	Vérificateur
Avril 2013	JEMOUR L.	Approbateur

## Bibliographie

1. Circulaire n° 678 du 3 mars 1987 relative à la manipulation des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier.
2. Les bonnes pratiques de préparations. (2007).
3. INCa. ©La situation du cancer en France en 2012. Boulogne-Billancourt Collect. État Lieux Connaissances Ouvrage Collect. Édité Par L'INCa (2012).
4. Anderson, R. T., Camacho, F. T. & Balkrishnan, R. Willing to wait?: the influence of patient wait time on satisfaction with primary care. *BMC Health Serv. Res.* **7**, 31 (2007).
5. Gourdji, I., McVey, L. & Loiselle, C. Patients' satisfaction and importance ratings of quality in an outpatient oncology center. *J. Nurs. Care Qual.* **18**, 43–55 (2003).
6. Kamo, N. *et al.* Evaluation of the SCA instrument for measuring patient satisfaction with cancer care administered via paper or via the Internet. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* **22**, 723–729 (2011).
7. Von Plessen, C. & Aslaksen, A. Improving the quality of palliative care for ambulatory patients with lung cancer. *BMJ* **330**, 1309–1313 (2005).
8. Hendershot, E. *et al.* Outpatient Chemotherapy Administration: Decreasing Wait Times for Patients and Families. *J. Pediatr. Oncol. Nurs.* **22**, 31–37 (2005).
9. Improving wait time for chemotherapy in an outpatient clinic at a co.
10. Paterson, B. L., Charlton, P. & Richard, S. Non-attendance in chronic disease clinics: a matter of non-compliance? *J Nurs Heal. Chronic Illn* 63–74 (2010).
11. Sandoval, G. A., Brown, A. D., Sullivan, T. & Green, E. Factors that influence cancer patients' overall perceptions of the quality of care. *Int. J. Qual. Heal. Care J. Int. Soc. Qual. Heal. Care ISQua* **18**, 266–274 (2006).
12. Thomas, S., Glynne-Jones, R. & Chait, I. Is it worth the wait? A survey of patients' satisfaction with an oncology outpatient clinic. *Eur. J. Cancer Care (Engl.)* **6**, 50–58 (1997).
13. Gesell, S. B. & Gregory, N. Identifying priority actions for improving patient satisfaction with outpatient cancer care. *J. Nurs. Care Qual.* **19**, 226–233 (2004).

14. Gering, A., Bavuz, E., Morey, F. & Rieu, F. Evaluation des délais relatifs au circuit des chimiothérapies : de la préparation à l'administration. *Commun. Orale SI GERPAC* (2008).
15. Le Roux. Evaluation du circuit des chimiothérapies administrées en hôpital de jour : amélioration des délais de prise en charge des patients. [Communication Affichée] *Hopipharm* (2007).
16. Plumridge, R. J. & Sewell, G. J. Dose-banding of cytotoxic drugs: a new concept in cancer chemotherapy. *Am. J. Heal.-Syst. Pharm. AJHP Off. J. Am. Soc. Heal.-Syst. Pharm.* **58**, 1760–1764 (2001).
17. PINKEL, D. The use of body surface area as a criterion of drug dosage in cancer chemotherapy. *Cancer Res.* **18**, 853–856 (1958).
18. Smith, H. W. The Kidney, Structure and Function in Health and Disease. *New York Oxf. Univ. Press* 495, 543, 562 (1951).
19. Gibson, J. G. & Evans. Clinical studies of the blood volume. II. The relation of plasma and total blood volume to venous pressure, blood velocity rate, physical measurements, age and sex in ninety normal humans. *J. Clin. Invest.* **16**, 317–328 (1937).
20. Du Bois, D. & Du Bois, E. F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutr. Burbank Los Angeles Cty. Calif* **5**, 303–311; discussion 312–313 (1989).
21. Mosteller, R. D. Simplified calculation of body-surface area. *N. Engl. J. Med.* **317**, 1098 (1987).
22. Haycock, G. B., Schwartz, G. J. & Wisotsky, D. H. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. *J. Pediatr.* **93**, 62–66 (1978).
23. Gehan, E. A. & George, S. L. Estimation of human body surface area from height and weight. *Cancer Chemother. Rep.* **54**, 225–235 (1970).
24. Boyd, E. The Determination of Surface Area of Living Children. *Proc Soc Exp Biol Med* **27**, 445–49 (1930).
25. Andrew Gillian. Toolkit : How to Implement Dose banding of chemotherapy. at [http://www.bopaweb.org/tiki-download\\_file.php?fileId=328](http://www.bopaweb.org/tiki-download_file.php?fileId=328) (consulté le 20 janvier 2013)
26. Verbraecken, J., Van de Heyning, P., De Backer, W. & Van Gaal, L. Body surface area in normal-weight, overweight, and obese adults. A comparison study. *Metabolism.* **55**, 515–524 (2006).

27. Yu, C.-Y., Lo, Y.-H. & Chiou, W.-K. The 3D scanner for measuring body surface area: a simplified calculation in the Chinese adult. *Appl. Ergon.* **34**, 273–278 (2003).
28. Lokiec, F. [Usefulness of a pharmacokinetic approach for clinical antineoplastic chemotherapy evaluation]. *Bull. Cancer (Paris)* **86**, 341–344 (1999).
29. Smorenburg, C. H. *et al.* Randomized cross-over evaluation of body-surface area-based dosing versus flat-fixed dosing of paclitaxel. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **21**, 197–202 (2003).
30. Gibbs, J. P. *et al.* The impact of obesity and disease on busulfan oral clearance in adults. *Blood* **93**, 4436–4440 (1999).
31. Felici, A., Verweij, J. & Sparreboom, A. Dosing strategies for anticancer drugs: the good, the bad and body-surface area. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990* **38**, 1677–1684 (2002).
32. Diasio, R. B. & Johnson, M. R. Dihydropyrimidine dehydrogenase: its role in 5-fluorouracil clinical toxicity and tumor resistance. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* **5**, 2672–2673 (1999).
33. Boisdron-Celle, M., Morel, A. & Gamelin, E. Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency and toxicity to fluoropyrimidine. *Ann. Biol. Clin. (Paris)* **68**, 27–32 (2010).
34. Boisdron-Celle, M. *et al.* 5-Fluorouracil-related severe toxicity: a comparison of different methods for the pretherapeutic detection of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Cancer Lett.* **249**, 271–282 (2007).
35. Mathijssen, R. H. *et al.* Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan (CPT-11). *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* **7**, 2182–2194 (2001).
36. Gao, B., Klumpen, H.-J. & Gurney, H. Dose calculation of anticancer drugs. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **4**, 1307–1319 (2008).
37. Fertrin, K. Y., Gonçalves, M. S., Saad, S. T. O. & Costa, F. F. Frequencies of UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) gene promoter polymorphisms among distinct ethnic groups from Brazil. *Am. J. Med. Genet.* **108**, 117–119 (2002).
38. Beutler, E., Gelbart, T. & Demina, A. Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: A balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? *Proc. Natl. Acad. Sci.* **95**, 8170–8174 (1998).
39. De Jong, F. A., Mathijssen, R. H. J., Xie, R., Verweij, J. & Sparreboom, A. Flat-fixed dosing of irinotecan: influence on pharmacokinetic and pharmacodynamic variability. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* **10**, 4068–4071 (2004).

40. Mathijssen, R. H. J. *et al.* Impact of body-size measures on irinotecan clearance: alternative dosing recommendations. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **20**, 81–87 (2002).
41. Clarke, S. J. & Rivory, L. P. Clinical pharmacokinetics of docetaxel. *Clin. Pharmacokinet.* **36**, 99–114 (1999).
42. Hirth, J. *et al.* The effect of an individual's cytochrome CYP3A4 activity on docetaxel clearance. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* **6**, 1255–1258 (2000).
43. Petit manuel de Pharmacovigilance et Pharmacologie clinique. *Prescrire – La revue (Hors série 2011)*  
[http://www.fnapsy.org/tc/manuel\\_pharmacovigilance.pdf?PHPSESSID=7e1980df3631b7e0c347e89df9b2a4b7](http://www.fnapsy.org/tc/manuel_pharmacovigilance.pdf?PHPSESSID=7e1980df3631b7e0c347e89df9b2a4b7) (consulté le 26 juin 2013)
44. Scripture, C. D., Sparreboom, A. & Figg, W. D. Modulation of cytochrome P450 activity: implications for cancer therapy. *Lancet Oncol.* **6**, 780–789 (2005).
45. Zhou, S.-F., Liu, J.-P. & Chowbay, B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug Metab. Rev.* **41**, 89–295 (2009).
46. Rendic, S. & Di Carlo, F. J. Human cytochrome P450 enzymes: a status report summarizing their reactions, substrates, inducers, and inhibitors. *Drug Metab. Rev.* **29**, 413–580 (1997).
47. Scripture, C. D. & Figg, W. D. Drug interactions in cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer* **6**, 546–558 (2006).
48. Maezawa, S. *et al.* Effects of inducer of liver drug-metabolizing enzyme on blood level of active metabolites of cyclophosphamide in rats and in cancer patients. *Tohoku J. Exp. Med.* **134**, 45–53 (1981).
49. Gamelin, E. *et al.* Correlation between uracil and dihydrouracil plasma ratio, fluorouracil (5-FU) pharmacokinetic parameters, and tolerance in patients with advanced colorectal cancer: A potential interest for predicting 5-FU toxicity and determining optimal 5-FU dosage. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **17**, 1105 (1999).
50. 5 Fluorouracile. *Résumé des Caractéristiques du Produit.*
51. Irinotecan. *Résumé des Caractéristiques du Produit.*
52. Cyclophosphamide. *Résumé des Caractéristiques du Produit.*
53. Puisset F. Variabilité interindividuelle pharmacocinétique et pharmacodynamique en oncologie : application au docétaxel et à la vinorelbine. (2007). at [http://thesesups.ups-tlse.fr/79/1/Puisset\\_Florent.pdf](http://thesesups.ups-tlse.fr/79/1/Puisset_Florent.pdf) (consulté le 20 Mars 2013)

54. Beulz-Riché, D. *et al.* Characterization of human cytochrome P450 isoenzymes involved in the metabolism of vinorelbine. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **19**, 545–553 (2005).
55. Kassner N. *et al.* Carbonyl Reductase 1 Is a Predominant Doxorubicin Reductase in the Human Liver. at <http://dmd.aspetjournals.org/content/36/10/2113.long> (consulté le 25 août 2013)
56. Doxorubicine. *Résumé des Caractéristiques du Produit.*
57. Rituximab (Mabthera®). *Résumé des Caractéristiques du Produit.*
58. Calvert, A. H. *et al.* Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **7**, 1748–1756 (1989).
59. Etoposide. *Résumé des Caractéristiques du Produit.*
60. Latz, J. E., Ghosh, A. & Johnson, R. D. Population pharmacokinetic analysis of ten phase II clinical trials of pemetrexed in cancer patients. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **57**, 401–411 (2006).
61. De Jongh, F. E. *et al.* Body-surface area-based dosing does not increase accuracy of predicting cisplatin exposure. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **19**, 3733–3739 (2001).
62. Sugiyama, E. *et al.* Population pharmacokinetics of gemcitabine and its metabolite in Japanese cancer patients: impact of genetic polymorphisms. *Clin. Pharmacokinet.* **49**, 549–558 (2010).
63. Sparreboom, A. *et al.* Evaluation of alternate size descriptors for dose calculation of anticancer drugs in the obese. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **25**, 4707–4713 (2007).
64. Rudek, M. A. *et al.* Fixed-dose capecitabine is feasible: results from a pharmacokinetic and pharmacogenetic study in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* **139**, 135–143 (2013).
65. Mathijssen, R. H. J. *et al.* Flat-fixed dosing versus body surface area based dosing of anticancer drugs in adults: does it make a difference? *Oncologist* **12**, 913–923 (2007).
66. Baker, S. D. *et al.* Role of body surface area in dosing of investigational anticancer agents in adults, 1991–2001. *J. Natl. Cancer Inst.* **94**, 1883–1888 (2002).
67. Wynne, C. *et al.* Comparison of Subcutaneous and Intravenous Administration of Trastuzumab: A Phase I/Ib Trial in Healthy Male Volunteers and Patients With HER2-Positive Breast Cancer. *J. Clin. Pharmacol.* (2013). doi:10.1177/0091270011436560

68. Stoller, R. G., Hande, K. R., Jacobs, S. A., Rosenberg, S. A. & Chabner, B. A. Use of plasma pharmacokinetics to predict and prevent methotrexate toxicity. *N. Engl. J. Med.* **297**, 630–634 (1977).
69. Teresi, M. E. *et al.* Bioequivalence of two methotrexate formulations in psoriatic and cancer patients. *Ann. Pharmacother.* **27**, 1434–1438 (1993).
70. Capitain, O. *et al.* Individual fluorouracil dose adjustment in FOLFOX based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional body-area-surface dosing: a phase II, proof-of-concept study. *Clin. Colorectal Cancer* **11**, 263–267 (2012).
71. Baker, J. P. & Jones, S. E. Rationalisation of chemotherapy services in the University Hospital Birmingham National Health Science Trust. *J. Oncol. Pharm. Pract.* **4**, 10–14 (1998).
72. Maclean F, Macintyre J, McDade J, Moyes D. Dose banding of chemotherapy in the Edinburgh Cancer Centre. *Pharm. J.* 691–693 (2003).
73. Chatelut, E. *et al.* Dose banding as an alternative to body surface area-based dosing of chemotherapeutic agents. *Br J Cancer* **107**, 1100–1106 (2012).
74. Pharmacopée Européenne. 6<sup>ème</sup> édition. **2.6.1**, 163 (2008).
75. Kaestner, S. & Sewell, G. Pharmacoeconomic aspects of dose-banding. *Hosp. Pharm. Eur.* **26**, 33–34 (2006).
76. Bonan, B. *et al.* The application of hazard analysis and critical control points and risk management in the preparation of anti-cancer drugs. *Int. J. Qual. Heal. Care J. Int. Soc. Qual. Heal. Care ISQua* **21**, 44–50 (2009).
77. Bardin, C. *et al.* Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: a European consensus conference. *Ann. Pharm. Françaises* **69**, 221–231 (2011).
78. Vieillard, V., Appudurai, O., Voytenko, S., Astier, A. & Paul, M. Stabilité physico-chimique de la suspension d'azacitidine (25 mg/mL) conservée à 4°C. [Communication Affichée.] SFPO. (2011).
79. Rochard, E. B., Barthès, D. M. & Courtois, P. Y. Stability of fluorouracil, cytarabine, or doxorubicin hydrochloride in ethylene vinylacetate portable infusion-pump reservoirs. *Am. J. Hosp. Pharm.* **49**, 619–623 (1992).
80. Recueil d'informations pharmaceutiques en oncologie. (2003). at <http://guide.opq.org/documents/GuideCompletOncologie%20APES200310pdf.pdf> (consulté le 25 Février 2013)

81. Husson M-C., Becker A. *Médicaments anticancéreux (De la préparations à l'administration)*. (Cachan : Editions Médicales Internationales, 1995).
82. Donyai, P. & Sewell, G. J. Physical and chemical stability of paclitaxel infusions in different container types. *J. Oncol. Pharm. Pr. Off. Publ. Int. Soc. Oncol. Pharm. Pr.* **12**, 211–222 (2006).
83. Jaccoulet, Guirao, M. Paul. Stabilité d'un anticorps monoclonal d'intérêt thérapeutique après reconstitution: le rituximab. *[Communication affichée]. SFPO.* (2009).
84. CHNIM. *Anticancéreux : utilisation pratique 6ème édition.* (2008).
85. Paclitaxel. *Résumé des Caractéristiques du Produit.*
86. Galanti, L. *et al.* Long-term stability of 5-Fluorouracil in 0.9% sodium chloride after freezing, microwave thawing, and refrigeration. *Can. J. Hosp. Pharm.* **62**, 34–38 (2009).
87. Hecq, J.-D., Jamart, J. & Galanti, L. Microwave freeze-thaw treatment of dose-banded cytotoxics injectable drugs: a review of the literature from 1980 to 2011. *Ann. Pharm. Françaises* **70**, 227–235 (2012).
88. Jenkins, P. & Wallis, R. Dose-rounding of adjuvant chemotherapy for breast cancer: an audit of toxicity. *J. Oncol. Pharm. Pr. Off. Publ. Int. Soc. Oncol. Pharm. Pr.* **16**, 251–255 (2010).
89. Kaestner, S., Walker, V., Roberts, S., Perren, T. and Sewell, G. J. Clinical and pharmacokinetic (PK) study on 'dose-banded' and individual-dose chemotherapy: an interim report. *J. Oncol. Pharm. Pract.* **10**, 61–130 (2004).
90. Kaestner, S. A. & Sewell, G. J. A national survey investigating UK prescribers' opinions on chemotherapy dosing and 'dose-banding'. *Clin. Oncol. R. Coll. Radiol. Gt. Br.* **21**, 320–328 (2009).
91. *Loi n°2011-2012 - art. 5. Code de la Santé Publique* (2011).