



Table des matières

La SFPO	
Contacts	3
Présentation de la SFPO	4
Ordre du Jour de l'assemblée générale	6
Programme des journées 2011	7
Communications orales	9
Communications affichées	20
Liste des participants	126
Index	131

CONTACTS – Membres du Conseil d'Administration

Président :

Dr F. PINGUET

CRLC Val d'Aurelle,
Parc Euromédecine
34298 MONTPELLIER
fpinguet@valdorel.fnclcc.fr

Vice-Président :

Pr A. ASTIER (Vice-Président de l'ESOP)

Centre Hospitalier Henri Mondor AP-HP
51 Av du Maréchal de Lattre,
94010 CRETEIL
alain.astier@hmn.aphp.fr

Trésorier :

Dr J.F. LATOUR

Centre Léon Bérard,
28 rue Laennec
69008 LYON
LATOUR@lyon.fnclcc.fr

Secrétaires:

Dr C. OLLIVIER

CHU Caen Clémenceau,
Av G Clémenceau
14033 CAEN Cedex
ollivier-c@chu-caen.fr

Dr D. PREBAY

Centre Paul Strauss,
3 rue de la Porte de l'Hôpital, BP 42
67065 STRASBOURG Cedex
DPrebay@strasbourg.fnclcc.fr

Autres membres du CA :

Dr C. BARDIN

Hôtel Dieu AP-HP
1 place du Parvis Notre Dame
75004 PARIS
Christophe.bardin@hdt.aphp.fr

Dr F. BLANC-LEGIER

Institut Sainte Catherine
84082 AVIGNON Cedex 02
f.blanc-legier@isc84.org

Dr I. MADELAINE

Hôpital Saint Louis AP-HP
1 avenue Claude Vellefaux
75010 PARIS
isabelle.madelaine@sls.aphp.fr

Dr P. TILLEUL

Hôpital Saint Antoine AP-HP
184 rue du Faubourg Saint Antoine
75012 PARIS
patrick.tilleul@sat.aphp.fr

Dr J.F. TOURNAMILLE

CHRU de Tours
37044 TOURS cedex 9
j.f.tournamille@chu-tours.fr

Siège social : Centre Léon Bérard, Service Pharmacie
28 rue Laennec – 69008 LYON
Association régie par la loi de 1901

Site web: <http://www.sfpo.com>

**Représentant français à l' ESOP
European Society of Oncology Pharmacy**

LA SFPO

La SFPO, Société Française de Pharmacie Oncologique, est une société savante née en 1998 à l'initiative de pharmaciens d'établissements hospitaliers publics ou privés (CRLCC, CHU, CHG, Cliniques).

Forte de plus de 300 adhérents, elle a rejoint l'**ESOP** (European Society of Oncology Pharmacy), dont elle est le représentant pour la France.



SES OBJECTIFS

- ☞ Faire partager les expériences de chacun afin de proposer des **référentiels de bonnes pratiques** spécialisés en pharmacie oncologique,
- ☞ Développer des **programmes multicentriques de recherche** dans la pharmacotechnie, la pharmacologie, la pharmaco-économie, la pharmaco-épidémiologie, etc...
- ☞ Participer à la **formation continue** des pharmaciens dans le domaine de l'oncologie.

SES ACTIVITES

Manifestations :

Congrès : La SFPO organise tous les 2 ans les **Journées Nationales d'Actualités en Oncologie**, dont le succès va grandissant. Conférences plénières, ateliers, posters et communications orales y sont à l'ordre du jour. Ces journées sont clôturées par la remise **des prix du meilleur poster** et **de la meilleure communication orale**. Une **bourse de recherche** vient récompenser deux projets : l'un en pratique pharmaceutique oncologique et l'autre en recherche appliquée en oncologie.
Journées : Depuis 2008, la SFPO organise une journée d'information l'année suivant le congrès.

Groupes de travail :

Externes : *Participation aux groupes de travail de l'INCA, de l'AFSSAPS et de diverses sociétés savantes.*

Internes : Cinq groupes de travail sont actuellement actifs : **Informatisation des prescriptions de chimiothérapie, Pharmaco-économie et Pharmaco-épidémiologie, Procédures opératoires standard, et Stabilité des médicaments anticancéreux.** Tous les membres de la SFPO intéressés peuvent y participer.

Publications :

Le **site web** de la SFPO (<http://www.sfpo.com>) met à la disposition des pharmaciens les **actes des Journées Nationales**, les **documents produits par les groupes de travail**, et autres **informations**.

La SFPO en EUROPE

La SFPO est **l'unique représentant de la France à l'ESOP** (European Society of Oncology Pharmacy), **représentant elle-même les pharmaciens oncologues au niveau européen** par l'intermédiaire de la **FECS** (Federation of European Cancer Societies), dont elle est membre affilié.

Etre adhérent de la SFPO et donc, de fait, de l'ESOP permet de bénéficier des **avantages accordés à ses membres** :

- ☞ Réception gratuite de l'EJOP, **European Journal of Oncology Pharmacy**,
- ☞ Possibilité de participer à la **formation continue** européenne des **Masterclass**, dont la première édition a eu lieu à Copenhague en octobre 2007. Cette Masterclass est labellisée par la formation continue européenne par l'intermédiaire de la FECS.

Et également des **avantages liés à la FECS** :

- ☞ Accès aux informations du **site Web**,
- ☞ **Tarif réduit au congrès de l'ECCO** (European Cancer Conference), qui est organisé par la FECS, et qui prend de plus en plus d'importance face à l'ASCO...

Issue de l'ISOPP (International Society of Oncology Pharmacy Practitioners), **l'ESOP a été fondée en 2000** par 17 pays européens. Elle compte actuellement des **délégués de 26 pays différents**.

Son président est Klaus Meier (Allemagne), ses vice-présidents sont Alain Astier (France) et Monica Sonc (Slovénie), son secrétaire est Per Hartvig (Suède), et son trésorier Camille Groos (Luxembourg).

Pour plus d'informations, rendez vous sur le site Web : www.esop.li

ADHESION SFPO - ESOP

Si vous souhaitez adhérer à la SFPO, contactez le trésorier ou éditez la fiche de cotisation sur le site web : <http://www.sfpo.com>

Le montant annuel de la cotisation est de 30 euros.

Tout adhérent à la SFPO est, de fait, adhérent à l'ESOP

ASSEMBLEE GENERALE

Société Française de Pharmacie Oncologique

Jeudi 13 octobre 2011 18h15 – 19h45

Ordre du jour :

- Accueil : F. PINGUET - Président

- Rapport Financier : J.F LATOUR - Trésorier

- Rapport moral :
 - Bilan des actions
 - ➔ Actualités internationales
 - ➔ Groupes de travail
 - ➔ Politique de communication
 - ➔ Politique scientifique

- Perspectives

- Questions diverses

PROGRAMME des Journées 2011

Jeudi 13 Octobre

8 h 40 - 9 h	Ouverture des journées Pr K Meier (Pt ESOP) - Hambourg Dr F Pinguet - Montpellier
9 h - 9 h 45	Actualités : Cancer de la prostate Dr B Duclos - Strasbourg
9 h 45 - 10 h 30	Communications orales sélectionnées Pr A. Astier - Créteil
10 h 30 - 11 h	Pause
11 h - 11 h 45	Cellules tumorales circulantes : Applications pour la chimiothérapie Dr A Panabières - Montpellier
11 h 45 - 12 h 30	Symposium Sanofi : Cancer et sexualité, une simple demande de confort ? Déjeuner dans les stands et les posters
14 h - 15 h 30	Ateliers 1 Dose banding, automatisation des préparations - Avec le soutien des laboratoires Mylan Dr JF Latour - Lyon Dr F Lemare - Paris Dr MP Audray - Paris 2 Molécules onéreuses : nouvelles exigences Dr C Cahard - Metz Dr I Borgeais - Paris Dr F Blanc-Legier - Avignon 3 Préparation des chimiothérapies : problématiques de terrain (utilisation système quizz) Dr JF Tournamille - Tours Dr I Madeleine - Paris Dr B Bonnan - Suresnes
15 h 30 - 16 h	Pause
16 h - 16 h 45	Symposium Bristol-Myers-Squibb : Actualités sur le mélanome
16 h 45 - 18 h 15	Reprise des ateliers
18 h 15 - 19 h 45	Assemblée générale de la SFPO
20 h 30	Rencontre conviviale

Vendredi 14 Octobre

9 h - 9 h 45	Particularités morphologiques et posologie des médicaments anti-cancéreux Pr E Chatelut - Toulouse
9 h 45 - 10 h 30	Communications orales sélectionnées Pr A Astier - Créteil
10 h 30 - 11 h 15	Pause
11 h 15 - 12 h	Symposium Roche : Actualités sur le cancer de l'ovaire
12 h - 12 h 45	Cancers du sein triple négatifs Dr W Jacot - Montpellier Déjeuner dans les stands et les posters
14 h - 14 h 45	Symposium Sandoz-Novartis : Comment concilier innovation et maîtrise des dépenses en oncologie?
14 h 45 - 15 h 30	Congélation/Décongélation : Application à la préparation des médicaments anti-cancéreux Dr JD Hecq - Yvoir (Belgique)
15 h 30 - 16 h 30	Remise des prix
16 h 30 - 16 h 45	Clôture du congrès

Communications Orales

BASUYAU Florence	DE LA CENTRALISATION DE LA PREPARATION DES CYTOTOXIQUES A CELLE DES ANTIFONGIQUES : MISE EN ŒUVRE AU CLCC DE ROUEN	CLCC Henri Becquerel	ROUEN (76038)
BERGES Raphäel	ROLE D'EB1 DANS LA PROGRESSION DU GLIOBLASTOME ET DANS LA REPOSE A LA CHIMIOThERAPIE	Faculté de Pharmacie	MARSEILLE (13385)
BERTHOLLE Valérie	NANOPARTICULES LIPIDIQUES SOLIDES DE DACARBAZINE VERSUS SOLUTION DE DACARBAZINE : AUGMENTATION DE LA CYTOTOXICITE SUR LIGNEES KERATINOCYTAIRES	Hospices Civils de Lyon	BRON (69677)
BISSEUX Laurence	DOSES ARRONDIES D'ANTICANCEREUX : FAISABILITE EN PRODUCTION	CHU Saint- Louis	PARIS (75010)
COUDER Fanny	ANALYSE DES RESULTATS DE DOSAGES ANALYTIQUES DE CHIMIOThERAPIE OBTENUS PAR DIFFERENTS CENTRES Français	CHR Tours	TOURS (37044)
LE GRAND Marion	LES AGENTS ANTI-MICROTUBULES : DE NOUVELLES PERSPECTIVES	INSERM UMR911	MARSEILLE (13005)
POURROY Bertrand	SECURITE D'EMPLOI DES LOGICIELS DE PRESCRIPTION ET DE FABRICATION DES CHIMIOThERAPIES	CHU Timone	MARSEILLE (13005)
RANCHON Florence	INSUFFISANCE RENALE ET ADAPTATION DES DOSES D'ANTICANCEREUX : EVALUATION PROSPECTIVE EN ONCOLOGIE MEDICALE	Hospices Civils de Lyon	PIERRE BENITE (69495)
VIEILLARD Victoire	STABILITE PHYSICOCHIMIQUE DE LA SUSPENSION D'AZACYTIDINE (25 MG/ML) CONSERVE A 4°C	GH Henri Mondor	CRETEIL (94010)
BOUSLIMANI Amina	ETUDE PAR IMAGERIE EN SPECTROMETRIE DE MASSE DE LA DISTRIBUTION ET DU METABOLISME DE L'OXALIPLATINE DANS DES TUMERUS HUMAINES PRELEVEES APRES CHIP	CRLC Val d'Aurelle	Montpellier (34000)

DE LA CENTRALISATION DE LA PREPARATION DES CYTOTOXIQUES A CELLE DES ANTIFONGIQUES : MISE EN OEUVRE AU CLCC DE ROUEN

F. Basuyau, MH Grongnet, M Daouphars
Service Pharmacie, Centre Henri Becquerel Rue d'Amiens 76038 Rouen Cedex

Introduction : Le rapport (1) de l'Inspection Générale de Affaires Sociales de juillet 2010 recommande la centralisation de la préparation des antifongiques à l'instar de ce qui est fait pour les cytotoxiques. Au Centre Henri Becquerel (CHB), les antifongiques sont administrés en hématologie, aux patients immunodéprimés. Ils représentent le 2^{ème} poste de consommation de médicaments hors GHS soit 1,5 millions d'euros. Aussi, les préparer de façon centralisée fut un objectif prioritaire de la pharmacie en 2010.

Matériel et méthodes : Sur la base d'arguments sécuritaires et économiques, le projet a obtenu l'adhésion des prescripteurs et des soignants. Puis, une formation au logiciel CHIMIO® aux professionnels concernés, s'est déroulée sur deux mois. Le paramétrage choisi a été de renseigner l'indication à chaque inclusion et de valider quotidiennement les prescriptions. La pharmacie disposait déjà d'une zone à atmosphère contrôlée et d'un isolateur à deux postes, dédiés à la fabrication d'anti infectieux. Les préparateurs ont été informés de la transformation de cette activité et de l'absence de modification de leur charge de travail.

Résultats : Le démarrage de la préparation centralisée des antifongiques a eu lieu en novembre 2010. Neuf mois après, près de 1700 préparations réalisées à la pharmacie ont été administrées à 128 patients. Un mi-temps préparateur est nécessaire à cette activité. Sur cette période, l'économie sur le poste « médicaments » s'élève à 37 000 € soit 3,4% sur la consommation d'antifongiques hors GHS. Elle est liée à l'utilisation des reliquats d'Ambisome® et de Vfend®. L'extraction des indications à partir de CHIMIO® montre que le taux de prescriptions dans l'AMM ou en PTT est supérieur à 93%.

Discussion/conclusion : Dorénavant, ces patients fragiles bénéficient, les jours ouvrés, de préparations fabriquées en milieu aseptique selon des procédures standardisées, par du personnel dédié. Le taux d'économies réalisé sur le poste « médicaments » est inférieur à celui retrouvé dans le cadre de la centralisation des chimiothérapies (9,7% au CHB). Néanmoins, en extrapolant les résultats sur un an, ce montant couvre le coût du temps préparateur nécessaire à l'activité et une partie du coût d'un isolateur neuf permettant son amortissement en moins de 3 ans. Par ailleurs, l'utilisation du logiciel permet de répondre facilement à des audits de bonnes pratiques, demandés dans le décret du 24 Août 2005.

En conclusion, ces éléments sont en faveur de la mise en œuvre de la recommandation de l'IGAS.

- 1- Sécurisation du Circuit du Médicament à l'AP-HP. M. Dahan, J Sauret. IGAS. Juillet 2010

ROLE D'EB1 DANS LA PROGRESSION DU GLIOBLASTOME ET DANS LA REPONSE A LA CHIMIOTHERAPIE

R.Bergès, S.Honoré et D.Braguer.

Centre de Recherche en Oncologie biologique et Oncopharmacologie - INSERM UMR 911. Faculté de pharmacie, 27 Boulevard Jean MOULIN, 13385 Marseille, France.

Introduction : Le glioblastome est une pathologie fatale contre laquelle il n'existe pas d'arsenal thérapeutique efficace, notamment en raison du caractère particulièrement infiltrant de ce type de tumeur. En effet, lorsque les cellules sont en cours de migration, la prolifération est stoppée, ce qui limite l'action des agents cycle-dépendants. La protéine EB1 (End-Binding protein 1) fait partie des protéines associées aux microtubules. EB1 participe à la régulation de la dynamique des microtubules, permet l'association de ces derniers avec différentes structures cellulaires, mais est aussi impliquée dans les phénomènes de migration et de division cellulaire. Il a été montré que le niveau d'expression d'EB1 était corrélé avec le caractère agressif de certains cancers. Notre étude a consisté à tester l'hypothèse selon laquelle la protéine EB1 serait impliquée dans le développement du glioblastome. Pour cela nous avons tout d'abord comparé l'expression d'EB1 au niveau de tumeurs de glioblastome de patients avec du tissu sain. Nous avons ensuite évalué *in vitro* les conséquences d'une sous-expression et d'une sur-expression d'EB1 sur la prolifération et la migration cellulaire sur le modèle de cellules de glioblastome humain U87. Par ailleurs, une étude *in vivo* a été menée afin d'analyser les effets d'une sur-expression d'EB1 dans des cellules U87 greffées en intracérébral dans des souris nude, en terme de croissance tumorale. Dans un second travail, puisque EB1 est lié aux microtubules, nous avons analysé *in vitro* l'implication de cette protéine dans les propriétés cytotoxiques et anti-migratoires des agents anti-microtubules de type vinca-alcaloïdes, sur nos modèles cellulaires U87 sous- ou sur-exprimant EB1.

Matériel et méthodes : Les analyses histologiques pour l'étude de l'expression d'EB1 ont été réalisées sur des coupes de glioblastome issues de patients hospitalisés dans le département de Neuro-oncologie de l'hôpital de la Timone de Marseille. Pour l'analyse des conséquences d'une modulation de l'expression d'EB1 dans le modèle U87, nous avons établi après transfection des lignées stables sous-exprimant EB1 (utilisation de shRNA) ou sur-exprimant EB1 (vecteur d'expression). Ces modèles cellulaires nous ont permis d'analyser les effets d'une modulation de l'expression d'EB1 sur la prolifération (tests MTT), ou sur la migration cellulaire (test de migration en transwell). Ces mêmes outils nous ont également permis d'étudier les conséquences d'une sous- ou sur-expression d'EB1 sur la réponse aux vinca-alcaloïdes. Enfin une étude de survie et l'analyse de la croissance tumorale ont été menées en utilisant des souris nude porteuses en intracérébral de tumeurs U87 sur-exprimant EB1.

Résultats : Les analyses histologiques de coupes de glioblastome issues de patients ont démontré une sur-expression d'EB1 dans le tissu tumoral par rapport au tissu sain environnant. Grace aux lignées U87 sous- ou sur-exprimant EB1 que nous avons établies, nous avons montré que le potentiel migratoire et la prolifération des cellules U87-MG dépendait directement du niveau d'expression d'EB1. De plus, les résultats des études *in vivo* tendent à démontrer une croissance tumorale accélérée et une survie diminuée pour des souris porteuses d'une tumeur U87-MG sur-exprimant EB1 implantée en intracérébral. Enfin nous avons constaté qu'une augmentation de l'expression d'EB1 est liée à un potentiel cytotoxique et anti-migratoire accru des vinca-alcaloïdes.

Discussion/conclusion : L'ensemble de nos résultats suggèrent qu'EB1 pourrait être considéré comme un marqueur d'invasivité tumorale ou pronostique du glioblastome. Par ailleurs, la sensibilité accrue des cellules de glioblastome sur-exprimant EB1 vis-à-vis des vinca-alcaloïdes laissent entrevoir de nouvelles pistes pour des stratégies anti-tumorales plus efficaces contre cette pathologie.

NANOPARTICULES LIPIDIQUES SOLIDES DE DACARBAZINE VERSUS SOLUTION DE DACARBAZINE : AUGMENTATION DE LA CYTOTOXICITE SUR LIGNEES KERATINOCYTAIRES.

V Bertholle^{1,2}, NTH Pham¹, C Tracol¹, K Padois¹, C Cantieni, F Pirot^{1,2}, M Haftek¹, F Falson¹. ¹ EA 4169 Faculté de Pharmacie, UCB Lyon1. ² Hospices Civils de Lyon.

Introduction. L'objectif de ce travail a été la mise au point une suspension de nanoparticules lipidiques solides contenant 0.2% de dacarbazine (SLN-DTIC) puis la recherche de sa cytotoxicité. Après caractérisation de cette formulation, la cytotoxicité a été testée in vitro sur lignées HaCat (lignée de keratinocytes humains immortalisés) et SKVa (modèle de tumeur épithéliale). **Matériel et méthodes.** Après dispersion de la dacarbazine dans une phase grasse et émulsification (L/H), les SLN sont produites par ultrasonication. La taille des SLN et le potentiel Zeta ont été mesurés par spectroscopie par corrélation de photons et avec un zetamètre, la stabilité des suspensions déterminée par mesure de la lumière rétrodiffusée (Turbiscan®). Le taux d'encapsulation a été estimé par une méthode d'ultrafiltration (microdialyse). Les mesures de viabilité cellulaire ont été réalisées par mesure colorimétrique (test au MTT), sur i) des SLN «blanches» ne contenant pas de DTIC, ii) sur le mélange de surfactants utilisés, iii) la suspension de SLN-DTIC et iv) la solution commerciale de DTIC (Deticene®). Les concentrations de DTIC testées vont de 0.025 à 0.2% (m/v). **Résultats.** La taille des particules et le potentiel zeta sont respectivement de 177 ± 2 nm et -26.0 ± 0.4 mV, avec un index de polydispersité <0.3 . Le taux d'encapsulation est de $74,1 \pm 2.9\%$. A 30 jours, la taille (178 ± 2 nm), le potentiel zéta (-25.5 ± 0.8 mV) ainsi que l'analyse faite au Turbiscan montrent une bonne stabilité des formulations. Après 4h d'exposition, la cytotoxicité de la dacarbazine est supérieure sous forme de SLN (SLN-DTIC) par rapport à la solution commerciale de Deticene®, à la fois sur la lignée HaCat et sur la lignée SKVa. Les IC50 sont respectivement de 3 et 4 nM pour les SLN-DTIC et de 4 et 10 nM pour le Deticene®. Une certaine cytotoxicité des SLN blanches est retrouvée à forte concentration, en lien avec la cytotoxicité retrouvée avec le mélange de surfactants à concentration $> 0.05\%$. **Discussion/conclusion.** La taille des SLN-DTIC (<400 nm) est compatible avec une atteinte des tissus tumoraux via les pores des neo vaisseaux tumoraux. La cytotoxicité des surfactants, liée à la désorganisation des membranes cellulaires, est connue et nos résultats sont conformes à ceux de la littérature (1). Enfin, la plus grande cytotoxicité de la dacarbazine sous forme de SLN est un résultat encourageant. La lignée SKVa, issue d'une néoplasie épithéliale, montre sans surprise une plus grande résistance à la dacarbazine (sous forme de SLN ou en solution) comparativement à la lignée HaCat, issue de keratinocytes « normaux » et ne présentant pas de mécanisme de résistance aux drogues tels que ceux décrits pour les cellules cancéreuses. Les prochaines étapes doivent permettre de confirmer ex vivo puis in vivo ces résultats. (1) Maupas C, et al. Int J Pharm (2011).

DOSES ARRONDIES D'ANTICANCEREUX : FAISABILITE EN PRODUCTION

Bisseux L, Pouliquen AL, Sankhare D, Faure P, Jourdan N, Madelaine I
Pharmacie, Hôpital Saint-Louis, APHP, 1 avenue Claude Vellefaux 75010 Paris

Introduction : Une évaluation en 2008 sur la faisabilité de standardisation des doses d'anticancéreux a été effectuée préalablement à l'ouverture de l'unité de préparation des anticancéreux dans un centre spécialisé en onco-hématologie. En accord avec les médecins, les spécialités dont les doses pouvaient être arrondies ont été déterminées afin d'atteindre une standardisation de la production supérieure à 60%. Depuis l'ouverture en 2009, le médecin ou le pharmacien arrondit ces doses jusqu'à +/- 10%. Un bilan a été réalisé en 2010 afin de vérifier que les objectifs initiaux ont été respectés.

Méthode : Les doses arrondies (DA) de 5 anticancéreux ont été analysées grâce au logiciel Chimio® (3181 préparations) sur l'année 2010 et une comparaison aux doses fixées en 2008 a été réalisée. Le résultat est présenté en % de préparation en dose arrondie réalisée par rapport à la production totale pour le médicament.

Résultats – Discussion : Pour le Rituximab, en 2008, 92 % de la production se répartissait sur 2 doses (600 et 700 mg). En 2010, ce chiffre est atteint sur 3 doses (600, 700 et 800 mg). Pour le Bévacicumab, 4 doses représentent 77 % en 2008 et 82 % en 2010 (300, 400, 800 et 1000 mg) . Pour le Docétaxel, 80 % de la production se porte sur 4 doses en 2008 et 2010 (120,140,160 et 180 mg). Pour le Bortézomib, toutes les doses fabriquées sont des doses paires ; la décision prise en 2008 n'a pas été remise en cause. Pour la Gemcitabine, sur 5 doses fixées (1400,1600,1800,2000 et 2200 mg) la production passe de 89 % à 64 %.

Pour les 2 anticorps monoclonaux, près de la totalité de la production est répartie sur 3 ou 4 doses. Le % de standardisation pour la Gemcitabine est inférieur car une posologie plus élevée a été ajoutée (1500 mg/m²) et les diminutions de doses pour toxicité sont plus fréquentes.

L'application de la standardisation des doses arrondies en production (170 préparations/jour, à terme 300) a montré des résultats supérieurs à ceux de l'étude de faisabilité. La majorité des DA retenues correspondent au flaconnage des produits. La démarche a été étendue à d'autres spécialités (Paclitaxel, Vinorelbine...).

L'analyse a montré que les arrondis étaient réalisés diversement en fonction des médecins et des pharmaciens. Une évolution du logiciel a été déployée.

Conclusion : L'étude préliminaire a été vérifiée en production et a permis de consolider les DA fixées. Du fait d'une importante production, la standardisation des doses a permis de fluidifier l'activité, de limiter les pertes de produits et de sécuriser la préparation. Ces médicaments étant de plus inscrits sur la liste des hors GHS, les DA permettent la simplification des facturations. Cependant, des réévaluations régulières sont nécessaires du fait de l'évolution des protocoles et des schémas thérapeutiques.

ANALYSE DES RESULTATS DE DOSAGES ANALYTIQUES DE CHIMIOETHERAPIE OBTENUS PAR DIFFERENTS CENTRES FRANÇAIS

F. Couder, L. Habert, C. Bousquet, R. Respaud, V. André, JF. Tournamille, D. Antier
Service Pharmacie UBCO Bretonneau, CHRU Tours, 2 Bd Tonnellé, 37044 Tours Cedex 9

Introduction : Afin de comparer les résultats des dosages analytiques d'une poche de chimiothérapie de concentration théorique définie, des prélèvements issus de cette même poche ont été envoyés à 22 centres français pratiquant des techniques de dosage (18 Multispec et 4 HPLC).

Matériel et méthodes : Les molécules à doser sont le fluorouracile (F) et le cyclophosphamide (C) : stables à température ambiante sans conservation à l'abri de la lumière, peu coûteuses et largement utilisées.

Les 2 poches ont été préparées sous isolateur par un pharmacien avec double contrôle d'un interne. Les concentrations théoriques obtenues sont de 4mg/mL pour le C et 2.3809 mg/mL pour le F. Les prélèvements ont été réalisés après homogénéisation des poches et mise au repos une demi-journée, puis envoyés aux différents centres (2 échantillons par molécule et par centre).

Résultats : 16 établissements ont rendu des résultats. Le nombre restreint d'échantillons nous a contraint à réaliser des analyses statistiques non paramétriques (logiciel XLSTAT).

Nous avons vérifié, au préalable, que les droites d'étalonnage étaient non significativement différentes au risque de 1% ($p=0.612(C)$ et $p=0.991(F)$) et que les échantillons provenaient de la même population (test de Kruskal Wallis 1% $p=0,019(C)$ et $p=0,015(F)$, test de Mann-Whitney 1% ($p=0,333$)).

Ainsi, pour les 2 molécules, nous avons pu conclure qu'il n'y avait aucune différence significative en comparant les valeurs extrêmes des échantillons à l'intervalle de concentration théorique (+ou- 5%). Nous avons donc extrapolé ces résultats et conclu à une différence non significative entre les valeurs obtenues dans chaque centre et la concentration théorique.

Discussion/conclusion : Pour chacune des molécules étudiées, les valeurs observées sont non significativement différentes entre elles et non significativement différentes de la valeur théorique au risque de 1%. Cependant, la faible taille des échantillons nous a contraint à utiliser des tests statistiques non paramétriques peu puissants. Nous envisageons donc de mettre en place une étude avec un nombre suffisant d'échantillons afin de réaliser des tests statistiques paramétriques, plus puissants que ceux utilisés lors de cette expérimentation. A terme, des échantillons standards pourraient être analysés en aveugle par chaque unité, permettant ainsi une validation nationale de tous les centres utilisateurs d'automates de dosages analytiques des chimiothérapies.

LES AGENTS ANTI-MICROTUBULES : DE NOUVELLES PERSPECTIVES

Le Grand M^{1.}, Rovini A^{2.}, Carré M^{3.} and Braguer D^{4.}

^{1,2,3,4} Aix-Marseille Univ ; Inserm 911 ; 13005 Marseille, France

^{1,4} APHM, 13005 Marseille, France

Introduction : Les agents anti-microtubules (MTAs) tels que les Taxanes et les Vinca-Alcaloïdes occupent une place prépondérante dans la chimiothérapie conventionnelle. Leur efficacité est liée à la suppression de la dynamique microtubulaire et à l'induction de la voie apoptotique intrinsèque. Toutefois, de récentes études tendent à montrer qu'ils agiraient en inhibant les fonctions interphasiques des microtubules comme l'indique la délocalisation des comètes EB1 normalement fixés à l'extrémité des microtubules. Ces agents ciblent aussi les mitochondries en perturbant leur dynamique, en induisant les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et en altérant l'équilibre des protéines Bcl-2. Nos travaux ont donc pour but de caractériser les interrelations entre microtubules et mitochondries, impliquées dans la réponse à la chimiothérapie.

Matériel et méthodes : Les lignées cancéreuses humaines de poumon (A549) et de neuroblastome (SK-N-SH) sont utilisées pour quantifier la production de ROS (via les sondes DCF et WST-1) et visualiser la localisation d'EB1 (via des Immunofluorescences) après traitement par Patupilone, Vincristine ou Paclitaxel. La lignée SK-N-SH rho(-) dans laquelle la chaîne respiratoire est inhibée après traitement pendant 8 semaines par un agent intercalant : le bromure d'éthidium est développée afin de disposer de cellules dépourvues de ROS mitochondriaux.

Résultats : Nous observons une corrélation entre la production de ROS induite par les MTAs et la délocalisation d'EB1. De plus, les inhibiteurs spécifiques de la chaîne respiratoire et des antioxydants tels que le tiron restaurent les comètes EB1 aux extrémités des microtubules. Enfin, la lignée rho(-) présente une augmentation de la longueur de ces comètes EB1.

Discussion/conclusion : Ces travaux renforcent l'existence d'une communication microtubules-mitochondries sous l'effet des MTAs dont nous tenterons de déchiffrer les voies de signalisation ainsi que les conséquences fonctionnelles en termes de migration cellulaire, d'apoptose et d'autophagie. Ces données conduiront à une meilleure compréhension du dialogue entre microtubules et mitochondries dans la progression tumorale ainsi qu'à l'identification de protéines impliquées dans la réponse et/ou la résistance aux MTAs. Ainsi, nous contribuerons par ce travail à l'optimisation des stratégies thérapeutiques existantes afin de répondre aux besoins des cliniciens.

SECURITE D'EMPLOI DES LOGICIELS DE PRESCRIPTION ET DE FABRICATION DES CHIMIOETHERAPIES : MISE EN PLACE DE TESTS DE VALIDATION DES NOUVELLES VERSIONS.

B Pourroy¹, A Savry¹, Y Bennis¹, F Peyron², C Coze³, R Pruneta⁴, P Pisano¹ et L Gauthier Villano¹
¹ONCOPHARMA Timone, ²ONCOPHARMA Nord, ³Oncologie Pédiatrique Timone, ⁴Direction des Systèmes d'Information et de l'Organisation. AP-HM, 264 rue St Pierre 13005 MARSEILLE

Introduction : L'utilisation d'outils informatiques est un élément essentiel dans la sécurisation du circuit des chimiothérapies. Ces logiciels, par les possibilités de paramétrage qu'ils proposent, permettent de s'adapter aux contraintes spécifiques liées aux patients, aux services de soins et aux unités de production des chimiothérapies. Plusieurs éditeurs proposent des mises à jour une à plusieurs fois par an afin de faire évoluer les logiciels en fonction des besoins des hôpitaux. Cependant, les mises à jour peuvent présenter des bugs liés à une configuration paramétrique particulière, entraînant des risques pour les patients. Ces problèmes liés aux mises à jour sont survenus en 2010 entraînant un retrait de version par l'AFSSAPS après déclaration de matériovigilance de notre part. Pour corriger cette situation, nous avons mis en place un système de test permettant d'évaluer non seulement les modifications de fonctionnement d'une nouvelle version de notre logiciel décrites par l'éditeur mais aussi la totalité du fonctionnement de routine de celui-ci.

Matériel et méthodes : Une réflexion a été engagée avec le service informatique, les prescripteurs et les pharmaciens afin de définir les points à contrôler. Ceci a été formalisé sur un support de test commun reprenant l'ensemble des scénarios rencontrés en routine. Les problèmes rencontrés à l'issue du test ont été classés en 4 niveaux : risque peu élevé, fonctionnement peu affecté (1), risque peu élevé mais fonctionnement très perturbé (2), risque élevé, résolution nécessaire dans les plus brefs délais (3) et risque empêchant la mise en production de la version (4). Nous avons par ailleurs évalué les avantages et inconvénients de cette mise en place notamment en termes de durée et de mise en évidence de problèmes

Résultats : 6 référents sont intervenus (1 informaticien, 2 pharmaciens et 3 médecins). Les tests ont été réalisés sur 2 versions entre juin 2010 et février 2011. Les 24 problèmes soulevés se répartissaient comme suit : 21% de groupe 1, 33% de groupe 2, 46% de groupe 3 et 0% de groupe 4. Les remarques de groupe 3 ont conduit systématiquement à des demandes d'évolution/correction prises en compte par l'éditeur du logiciel dont 3 corrigées entre la première et la 2^{ème} version testée. Par ailleurs, une alerte a été diffusée à notre demande auprès des utilisateurs après une modification d'un mode de calcul de dose particulier. La durée moyenne des tests menés par les 6 référents concernés était de 2 mois.

Discussion/conclusion : Cet outil de test a sécurisé de façon importante l'usage de notre logiciel et de renforcer encore un peu plus les liens entre pharmacie, services cliniques et informatique même si le temps nécessaire à la conduite de ces tests interdit l'installation de plus de 2 nouvelles versions par an.

INSUFFISANCE RENALE ET ADAPTATION DES DOSES D'ANTICANCEREUX : EVALUATION PROSPECTIVE EN ONCOLOGIE MEDICALE

R. Lecointre¹, T. Guilli¹, N. Vantard¹, F. Gervais¹, E. Franchon¹, F. Ranchon¹, C. Gourc¹, V. Schwiertz¹, C. Rioufol²

1 : Unité de Pharmacie Clinique Oncologique, Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon, Pierre Bénite. 2 : Unité de Pharmacie Clinique Oncologique, Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon, Pierre Bénite. Université Lyon 1, EMR 3738

Introduction : La prévalence de l'insuffisance rénale (IR) chez les patients traités par chimiothérapie anticancéreuse est estimée à environ 10 %. Le but de notre étude est d'évaluer la prise en compte de l'IR dans l'adaptation de la posologie des chimiothérapies injectables pour les patients du service médical d'oncologie.

Matériel et méthode : Une analyse prospective sur une période de 1 mois a été réalisée portant sur l'ensemble des prescriptions des patients du service d'oncologie. Les informations « patient » (sexe, âge, poids/taille, surface corporelle et créatinémie) et « molécules » (principe actif, dose, justification en cas d'adaptation de la posologie) ont été recueillies. Pour l'estimation du calcul du débit de filtration glomérulaire, les formules de Cockcroft et Gault (patients < 65 ans) et MDRD (patients > 65 ans ou avec un IMC>30) ont été utilisées. Parallèlement, les recommandations d'adaptation de posologie ont été recherchées dans des ouvrages de référence (Résumé des Caractéristiques Produits, GPR[®] Anticancéreux et CNHIM/Anticancéreux : utilisation pratique, 6^e édition). A partir des informations recueillies pour chaque patient et en accord avec les recommandations, l'évaluation des prescriptions a été réalisée.

Résultats : 299 patients ont été inclus dans cette étude pour un total de 854 lignes de prescription de chimiothérapie (âge moyen = 60,6 ans). 142 (47,4%) patients ont présenté une fonction rénale altérée dont 38 (26%) avec une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min et 1 patient en IR sévère. 10 molécules présentent des modalités d'adaptation de la posologie en fonction du degré d'IR. Au final, 80 patients (26,7%) présentaient à la fois une clairance < 90 ml/min et au moins une molécule devant s'adapter. 7 patients (8,7%) soit 11 administrations ont nécessité une adaptation de la posologie en fonction du degré d'IR. Les molécules en cause ont été : Cisplatine, Pemetrexed et Dacarbazine. Toutes les adaptations de posologie ont été conformes aux référentiels choisis.

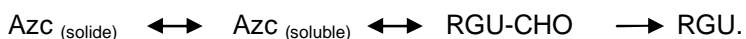
Conclusion : Notre étude menée dans le service d'oncologie montre la prise en compte systématique de l'IR dans l'adaptation des doses de chimiothérapie. Les recommandations d'adaptation de la posologie sont des éléments à disposition des professionnels de santé. En revanche, le problème se pose pour les nouvelles molécules pour lesquelles les données disponibles sont insuffisantes.

STABILITE PHYSICOCHIMIQUE DE LA SUSPENSION D'AZACYTIDINE (25 MG/ML) CONSERVE A 4°C

V. Vieillard, O. Appudurai, S. Voytenko, A. Astier, M. Paul
GH Henri Mondor, Service Pharmacie, 51 av du Mal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil

L'azacytidine (Azc) est un analogue nucléosidique de la cytidine utilisé comme anti-leucémique. Commercialisé par les laboratoires Celgène sous le nom de Vidaza. La poudre lyophilisée après reconstitution donne une « pseudo » suspension. considérée comme instable du point de vue chimique (8 heures à 4°C) et physique (sédimentation très rapide). Cette stabilité est insuffisante pour anticiper les préparations du week end et rend ainsi le respect du schéma d'administration difficile (7 jours consécutifs). Comme peu de données sont disponibles sur la stabilité de l'Azc, l'objectif de ce travail a été de réaliser une étude de stabilité physicochimique sur 10 jours à 4°C. Trois lots pour chaque condition ont été fabriqués. Le calendrier de prélèvements était le suivant : T0, T5h, T24h, T48h, T96h, T168h et T240h La stabilité physique a été évaluée par plusieurs méthodes: détermination du temps de sédimentation (Ts), étude des caractéristiques morphologiques des cristaux (microscopie optique). L'étude de stabilité chimique a été effectuée en quantifiant d'une part les aires sous courbes des différents pics du chromatogramme et en calculant le pourcentage relatif des différentes entités (Azc et produits de dégradation : RGU-CHO et RGU) et d'autre part en spectrométrie UV et IR. Le pourcentage d'Azc retrouvé juste après reconstitution avec de l'eau à 4°C était de 96.9% +/- 1.3%. Les deux principaux produits de dégradation étaient déjà présents (RGU-CHO : 2.5 +/- 1.3% et RGU : 0.6 +/- 0.4%).

La cinétique de dégradation semble répondre à un modèle bi-exponentiel ($r > 0.99$) Cependant, ce modèle ne correspond pas réellement à ce qui se produit car la dégradation de l'azc suit un modèle complexe qui peut être résumé de la façon suivante :



Le compartiment Azc_(solide) constitue un « réservoir » où l'azc est en excès. De ce fait, l'équilibre est toujours déplacé vers la droite. Comme l'Azc_(soluble) est toujours en excès par rapport au RGU-CHO, la cinétique de dégradation Azc_(soluble) est donc d'ordre zéro à partir du moment où l'équilibre entre Azc_(soluble) et RGU-CHO est obtenue (à partir de 24 heures). La pente de dégradation était alors de 0.0249 % .h⁻¹ contre 0.11% .h⁻¹ entre T0 et T24h. Comme il est classiquement admis que le temps à péremption est de 5% de dégradation (ICH), la péremption a été obtenue en 5 jours. Ce résultat a été confirmé par l'étude ses spectres UV et IR (modification des λ_{max} en UV et modifications des bandes spectrales en IR) à partir de 7 jours. Les ratios (Ts à t/ Ts initial) présentent une évolution similaire à la dégradation chimique (une phase rapide de diminution des Ts entre T0 et T24 (75%) suivi d'une phase lente). Les caractéristiques morphologiques des cristaux étaient identiques jusqu'à J7 puis modifiées à J10. Ces résultats autorisent une préparation anticipée de l'azc le week end car sa stabilité est de 5 jours à 4°C.

ETUDE PAR IMAGERIE EN SPECTROMETRIE DE MASSE DE LA DISTRIBUTION ET DU METABOLISME DE L'OXALIPLATINE DANS DES TUMEURS HUMAINES PRELEVEES APRES CHIP

Amina BOUSLIMANI ^{1,2}, Nicole BEC ¹, François QUENET ³, Frédéric PINGUET ²,
Christian LARROQUE ¹

¹ *IRCM, Inserm 896, CRLC Val d'Aurelle, 34 298 Montpellier, France.*

² *Laboratoire d'Oncopharmacologie, CRLC Val d'Aurelle, 34 298 Montpellier, France.*

³ *Service de chirurgie A2, CRLC Val d'Aurelle, 34 298 Montpellier, France*

Introduction et Objectif: Les carcinomes péritonéaux (CP) sont des extensions de certains cancers digestifs ou gynécologiques dans la cavité abdominale. Un traitement à visée curative de la carcinose péritonéale repose sur une exérèse complète de la maladie tumorale macroscopique, suivie par l'administration intrapéritonéale pendant 30 minutes d'une solution de chimiothérapie chauffée à 42 °C pour traiter la maladie microscopique résiduelle ayant échappé à l'exérèse. Le succès de la chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermique (CHIP) repose sur une diffusion optimale des médicaments vers les tissus tumoraux. L'objectif du travail présenté est de participer à l'optimisation du protocole opératoire par la mise en évidence de la pénétration de la drogue dans la tumeur et par la mise au point de nouvelles formulations.

Méthode : Nous avons utilisé pour cette étude la méthode d'Imagerie par Spectrométrie de Masse développée sur les tissus animaux [Bouslimani et al, Rapid Comm. Mass Spectrom. 2010, 24, 1121-1131] pour révéler la présence de l'oxaliplatine et/ou de ses dérivés métaboliques. Brièvement, Les tumeurs sont collectées au bloc immédiatement après la CHIP, des coupes de tissus de 10µm sont déposées sur des lames ITO colorées par H&E puis recouvertes d'une fine couche de matrice pour l'analyse sur un spectromètre de masse MALDI Applied 4800 TOF/TOF. Les images issues de la collecte d'environ 10 000 spectres, sont analysées par le logiciel TissueView afin de reconstituer l'image ionique de l'échantillon. Cette image permet de visualiser la distribution du produit d'intérêt dans le tissu.

Resultats: 10 échantillons tumoraux ont été analysés par cette technique. 3 proviennent de carcinomes d'origine ovarienne traitées par un bain de cis-platine, 7 de carcinomes d'origine colorectale traitées par l'oxaliplatine. Si la présence de dérivés du cis-platine dans les tumeurs n'a pas été mise en évidence, la présence d'un dérivé de l'oxaliplatine a été démontrée dans toutes les tumeurs d'origine colorectale. Nous montrons ainsi que l'oxaliplatine-méthionine est le métabolite présent dans les tumeurs humaines et que sa pénétration dans le tissu est limitée à environ 1 mm.

Conclusion: Nous montrons par ces travaux que l'imagerie par spectrométrie de masse permet d'analyser la pénétration dans les tumeurs humaines des molécules utilisées en chimiothérapie. De plus cette technique est un outil puissant qui révèle le métabolisme intra-tumoral des médicaments. De nouvelles formulations de drogues sont actuellement en test grâce à la mise en place de modèles animaux de carcinose péritonéale.

Communications Affichées

ALBERTINI Laëticia	MeMopratic' VDHA : GUIDE DE PRESCRIPTION POUR LES VOIES DIGESTIVES HAUTES ALTEREES	CH Saint-Charles	TOUL (54201)	1
ALLOUETEAU Séverine	ADAPTATION DE DOSES DES ANTI-CANCEREUX AUX BILANS BIOLOGIQUES : UNIFORMISATION DES ANALYSES PHARMACEUTIQUES	CH Jacques Cœur	BOURGES (18020)	2
AYACH Lucie	MISE EN PLACE DE CARTES DE CONTRÔLE MICROBIOLOGIQUE DANS UNE UNITE DE PRODUCTION	Hôpital de la Timone	MARSEILLE (13005)	3
BARDIN Christophe	PHARMACOCINETIQUE DE POPULATION DE L'IMATINIB : EVALUATION ET COMPARAISON DE DIFFERENTS DESCRIPTEURS DE POIDS	Hôtel Dieu	PARIS (75004)	4
BELLANGER Agnès	LES GLIOBLASTOMES DE HAUT GRADE AU GHPS : PLACE DU BEVACIZUMAB EN 2011	GH Pitié Salpêtrière	PARIS (75013)	6
BERRUYER Myriam	PRISE EN CHARGE DE LA TOXICITE DU METHOTREXATE HAUTE DOSE (MTX HD) AU CHU NIMES	CHU Carémeau	NIMES (30029)	8
BERTRAND Benjamin	DOCETAXEL 200MG/ML : STABILITE PHYSICO-CHIMIQUE EN CONDITIONS PRATIQUES	CRLC Val d'Aurelle	Montpellier (34298)	10
BIMONT G.	EVALUATION DE LA PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE CHEZ LE PATIENT ATTEINT DE CANCER	Ctre Henri Becquerel	ROUEN (76000)	11
BOUATTOUR Houda	ENQUETE SUR LA MODALITE DE L'ADMINISTRATION D'UN FACTEUR DE CROISSANCE HEMATOPOÏETIQUE DANS UN SERVICE D'HEMATOLOGIE CLINIQUE : BILAN D'UNE DEMARCHE DE SECURISATION ET D'ECONOMIE DE SANTE	CHU Aziza Othmana	TUNIS	13
BREUIL Cécile	PRISE EN CHARGE DES NEUTROPENIES FEBRILES POST-CHIMIOETHERAPIE EN PNEUMOLOGIE : ETUDE RETROSPECTIVE ET PROPOSITION D'UN REFERENTIEL	CHU Caen	CAEN (14033)	14
CADART Héloïse	MODIFICATION DU PROFIL DES ACIDES AMINES SANGUINS AU COURS DE TRAITEMENT PAR L-ASPARAGINASE - EXPERIENCE CHEZ 9 PATIENTS EN PEDIATRIE	CHU de Reims	REIMS (51092)	16
CAMUT Alexandra	CREATION D'UN GROUPE DE COOPERATION DES PHARMACIENS UTILISATEURS DU MULTISPEC	CHR Metz Thionville	METZ (57038)	17
CATOIRE Claire	MISE EN PLACE D'UN LIVRET D'AIDE A L'OPTIMISATION DES SOINS ET DU SOUTIEN NECESSAIRES AUX PATIENTS SOUS CHIMIOETHERAPIES DANS UN SERVICE DE PNEUMOLOGIE	CHU de Reims	REIMS (51092)	18
CHEMIN Marie	COMPARAISON DE TROIS DISPOSITIFS MEDICAUX "CLOS"	CHRU Montpellier	Montpellier (34295)	19

	POUR LA RECONSTITUTION DES CHIMIOETHERAPIES			
CHEMIN Marie	EVALUATION DES PRATIQUES DE PRESCRIPTION DE 6 MOLECULES ANTINEOPLASMIQUES ONEREUSES	CRLC Val d'Aurelle	Montpellier (34298)	20
CITERNE Johanna	PERTINENCE DE LA RECONSTITUTION DE LA GEMCITABINE PAR SET DE TRANSFERT ?	CH Vendôme	VENDOME (41100)	21
COLOMBIER A.S.	PRESCRIPTION MEDICAMENTEUSE CHEZ LE SUJET AGE : EXEMPLE D'UNE EVALUATION DANS UN CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER	Ctre Henri Becquerel	ROUEN (76000)	22
CUNY Pascale	TRAVAILLER AUTREMENT ENSEMBLE : OPTIMISATION DU CHEMIN CLINIQUE DU PATIENT SOUS CHIMIOETHERAPIE A L'HOPITAL DE JOUR	Hôpital Antoine Béclère	CLAMART (92141)	24
CUNY Pascale	INTERACTION MEDICAMENTEUSE ENTRE UNE BITHERAPIE ANTITUBERCULEUSE ET LE BORTEZOMIB : A PROPOS D'UN CAS	Hôpital Antoine Béclère	CLAMART (92141)	25
DE CROZALS Françoise	IMPLICATION DES PREPARATEURS EN PHARMACIE DANS UN SERVICE DE SOINS : EXPERIENCE DE LA MISE EN PLACE D'UNE ARMOIRE SECURISEE	Institut Sainte-Catherine	AVIGNON (84000)	26
DE CROZALS Françoise	STANDARDISATION DE DOSE DU LEVOFOLINATE DE CALCIUM : PREPARATION D'UNE DOSE UNIQUE DE 370 MG	Institut Sainte-Catherine	AVIGNON (84000)	27
DELAGE Emmanuelle	IMPACT DE LA PARTICIPATION PHARMACEUTIQUE AUX REUNIONS DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE (RCP) D'HEMATOLOGIE DANS LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT EN HOSPITALISATION	CHU Carémeau	NIMES (30029)	28
DESOIL Marie	VALIDATION DES MANIPULATEURS : MISE EN PLACE D'UN TEST DE REMPLISSAGE ASEPTIQUE COUPLE A LA FLUORESCEINE DANS UNE UNITE DE RECONSTITUTION DES CYTOTOXIQUES	CH St Malo	Saint-Malo (35400)	29
DESOIL Marie	VALIDATION DES MANIPULATEURS : ELABORATION D'UN MANUEL D'ACCUEIL PEDAGOGIQUE DANS UNE UNITE DE RECONSTITUTION DES CYTOTOXIQUES	CH St Malo	Saint-Malo (35400)	30
DEVYS Catherine	PREVENTION ET TRAITEMENT DE L'ANEMIE ET/OU DE LA CARENCE MARTIALE CHEZ L'ADULTE SOUMIS A UNE CHIMIOETHERAPIE : EXPERIENCE D'UN CRLCC	CRLCC ICO Site Papin	ANGERS (49933)	31
DIEBOLD Géraldine	ENQUETE DE PRATIQUES SUR LE BON USAGE DU DISPOSITIF D'ADMINISTRATION PCHIMX POUR LES PREPARATIONS TOXIQUES	CH Lucien Hussenot	Vienne (38209)	32

DURAND J.	EFFICACITE ET INNOCUITE DU BEVACIZUMAB DANS LE TRAITEMENT DU CANCER	Institut Oncologie Rabat	RABAT (MAROC)	33
ETIENNE-SELLOUM Nelly	VECTIBIX ET REFERENTIELS DE BON USAGE : RESPECT ET LIMITES	Ctre Paul Strauss	Strasbourg (67000)	34
FAURE Rémi	ETUDE DE LA FAISABILITE D'UNE STERILISATION DE SURFACE DES GANTS NEOPRENE PAR VAPORISATION D'UN MELANGE D'ACIDE ACETIQUE/PERACETIQUE/PEROXYDE D'HYDROGENE	Pharmacie Grpt Hosp.Est	BRON (69677)	35
FERRY Mathieu	PLACE DU PHARMACIEN HOSPITALIER DANS UN DISPOSITIF D'EDUCATION THERAPEUTIQUE SUR LES TRAITEMENTS ANTICANCEREUX PER OS : RETOUR D'EXPERIENCE	GHI Le Raincy-Montfermeil	Montfermeil (93370)	36
FOUERE Antoine	EVALUATION DE LA PERTINENCE DU TEST DE REMPLISSAGE ASEPTIQUE POUR VALIDER LE PROCEDE DE RECONSTITUTION DES CHIMIOETHERAPIES ANTICANCEREUSES INJECTABLES	CHU Rennes	RENNES (35033)	37
FUSS Audrey	L'ACETATE D'ABIRATERONE : EVALUATION DE L'EFFICACITE ET DE LA TOLERANCE D'UN NOUVEAU MEDICAMENT DANS LE CANCER METASTATIQUE DE LA PROSTATE	Clinique Ste Anne	Strasbourg (67085)	38
FUSS Audrey	EVALUATION DU COUT DE PRODUCTION DES PREPARATIONS D'ANTICANCEREUX	Clinique Ste Anne	Strasbourg (67085)	39
GARRIGUE Philippe	MISE EN PLACE DE CONSULTATIONS PHARMACEUTIQUES DANS UN SERVICE D'ONCOPEDIATRIE	CHU Timone	MARSEILLE (13005)	40
GAUTHIER-VILLANO L.	MISE EN PLACE D'UN TEST DE REMPLISSAGE ASEPTIQUE ADAPTE A LA PREPARATION SOUS ISOLATEUR	CHU Timone	MARSEILLE (13005)	41
GILBERT Pauline	EXTRAITS DE PLANTES EN AUTOMEDICATION ET CHIMIOETHERAPIES : DES RISQUES CERTAINS MAIS PEU DE DONNEES	CHU Timone	MARSEILLE (13005)	42
GUILLEMOTONIA Marie-José	LES CHIMIOETHERAPIES ORALES ET LEUR PRISE EN CHARGE DANS LE RESEAU VILLE HOPITAL : L'EXPERIENCE DU CH DE MONT DE MARSAN	CH Mont de Marsan	MONT DE MARSAN (40024)	43
HENRIET Théo	SUIVI DE LA TOLERANCE AU COURS DU TRAITEMENT PAR OFATUMUMAB (ARZERRA)	Hôp.Saint-Louis	PARIS (75010)	44
HERBIN Guillaume	SECURISATION DE LA PRESCRIPTION DES ANTICANCEREUX ORAUX : APPORT DES LOGICIELS SPECIALISES	CH de Saintonge	SAINTE (17100)	45
HEROLD Marine	RUPTURE DE POLARAMINE INJECTABLE : LE POINT EN LORRAINE	CH Bar le Duc	BAR LE DUC (55000)	46

LACASSIE-DABADIE S.	L'ANALGESIE INTRATHECALE : RETOUR SUR 3 ANS DE PREPARATIONS AU SEIN DE L'UNITE DE RECONSTITUTION DES CYTOTOXIQUES DE L'INSTITUT BERGONIE	Institut Bergonié	BORDEAUX (33076)	47
LAGARDE Aline	MISE EN PLACE DE LA CHIMIOEMBOLISATION PAR MICROSPHERES CHARGEES EN IRINOTECAN ET EVALUATION CLINIQUE DES 4 PREMIERS PATIENTS TRAITES	CHU Dupuytren	LIMOGES (87042)	48
LAGARDE ALINE	INTERET DE L'IPILIMUMAB DANS LE TRAITEMENT DES MELANOMES	CHU Dupuytren	LIMOGES (87042)	50
LAMAND Virginie	EXPERIENCE DE SOUS-TRAITANCE DES CHIMIOETHERAPIES ENTRE DEUX HOPITAUX MILITAIRES	HIA Val de Grace	PARIS (75005)	51
LARIVIERE Isabelle	AUDIT INFIRMIER : EXTRAVASATION DES ANTICANCEREUX	CH de Douai	DOUAI (59507)	52
LE BRIS-TOMCZAK Aurélie	AUDIT SUR LA GESTION DES RISQUES LIES A LA MANIPULATION DES ANTICANCEREUX DANS LES SERVICES DE SOINS	CHR Félix Guyon	ST DENIS (97400)	53
LEGER Mathieu	RETOUR D'EXPERIENCE : UTILISATION D'UN KIT DE SECURITE EN CAS DE DEVERSEMENT DE PRODUITS CYTOTOXIQUES DANS L'URC	Ctre Hosp. Le Mans	LE MANS (72037)	54
LEGER Mathieu	REVUE DES POTENTIELS EMETISANTS DES PRINCIPALES MOLECULES UTILISEES EN CHIMIOETHERAPIE ANTICANCEREUSE PAR VOIE INTRAVEINEUSE	Ctre Hosp. Le Mans	LE MANS (72037)	55
LEMTIRI-FLOREK Justine	ETUDE DE FAISABILITE POUR LA STANDARDISATION DES DOSES DE 5 FLUORO-URACILE (5FU) (BOLUS ET INFUSEUR)	CHRU Lille	LILLE (59037)	57
LOTTIN Marion	ETUDE DE FAISABILITE DE L'ANTICIPATION DES POCHEES DE CHIMIOETHERAPIES ANTI-CANCEREUSES	CHU de Rouen	ROUEN (76000)	58
LOUSTALOT Marie-Caroline	ANALYSE DES PRESCRIPTIONS DE CHIMIOETHERAPIES HORS AMM ET HORS PTT D'UN SERVICE D'ONCOLOGIE MEDICALE ADULTE	CHU Timone	MARSEILLE (13005)	59
MADELEINE Isabelle	MISE EN PLACE D'UN CIRCUIT D'EDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT EN HEMATOLOGIE : DIAGNOSTIC EDUCATIF DES PATIENTS ATTEINTS DE MYELOME MULTIPLE	Hôp. Saint-Louis	PARIS (75010)	60
MADELEINE Isabelle	LES ESSAIS CLINIQUES EN CANCEROLOGIE : VERS UNE MEILLEURE VALORISATION DES PRESTATIONS PHARMACEUTIQUES DE PRODUCTION	Hôp. Saint-Louis	PARIS (75010)	61

MAGNEUX C.	LE CYCLOPHOSPHAMIDE INJECTABLE EN CANCEROLOGIE AU GHPS : CARTOGRAPHIE DES RISQUES ET ACTIONS D'AMELIORATION	GH Pitié Salpêtrière	PARIS (75013)	62
MAI BA Cam Uyen	SENSIBILITE DE LA DETECTION DES MUTATIONS DE L'EGFR DANS LES CELLULES TUMORALES DE CARCINOME BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES	Hôpital Tenon	PARIS (75020)	63
MENNEGLIER B.	FINANCEMENT DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX ET TARIFICATION A L'ACTIVITE (T2A) : INTEGRATION DE 7 MEDICAMENTS DANS LES GROUPES HOMOGENES DE SEJOUR ET EQUILIBRE BUDGETAIRE AU SEIN DU POLE ONCOHEMATOLOGIE DU GHPS SUR LES 6 PREMIERS MOIS 2011	GH Pitié Salpêtrière	PARIS (75013)	65
MEUNIER Frédéric	OBSERVATION D'UNE COHORTE DE PATIENTS SOUS ERLOTINIB POUR LE TRAITEMENT DU CANCER BRANCHIQUE NON A PETITES CELLULES (CBNPC)	Ctre Hosp. St Joseph, St Luc	LYON (69365)	66
MOLAC Joëlle	EVALUATION DES EXCES THERAPEUTIQUES CHEZ DES PATIENTS DECEDES UN MOIS APRES UNE CURE DE CHIMIOOTHERAPIE	Ctre Médical de Bligny	BRIIS SOUS FORGES (91640)	67
MUZARD Alexandra	BENEFICE DU RETOUR D'EXPERIENCE EN ONCOLOGIE : A PROPOS D'UN CAS	CHU de Caen	CAEN (14000)	68
OTTOMANI Hélène	PRISE EN CHARGE DE L'HEMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE NOCTURNE PAR UN ANTICORPS MONOCLONAL : L'ECULIZUMAB	GH Edouard Herriot	LYON (69437)	69
PELOSO Claire	PRELEVEMENT SECURISE POUR LE CONTRÔLE DE TENEUR EN ANTICANCEREUX	Hôp. St Antoine	PARIS (75571)	70
PERICHON Paul- Olivier	EVALUATION PHARMACO-ECONOMIQUE DE DEUX DISPOSITIFS D'ADMINISTRATION DU 5-FLUOROURACILE EN PERFUSION IV CONTINUE : CASSETTES VS DIFFUSEURS	CHI de Cognac	COGNAC (16108)	71
PERISSUTTI Mathilde	ETUDE DE LA STABILITE D'UNE SOLUTION DE BORTEZOMIB A 1MG/ML CONDITIONNEE EN SERINGUE DE POLYPROPYLENE	CHU Nancy	V. LES NANCY (54511)	72
PETIT-JEAN Emilie	APRES UN CANCER DU SEIN : PLACE DU PHARMACIEN DANS UN PROGRAMME D'EDUCATION THERAPEUTIQUE	Ctre Paul Strauss	Strasbourg (67065)	73
PINGUET Frédéric	MONTAGES DE PERFUSION : RECUEIL DES PRATIQUES DANS UN CENTRE REGIONAL DE LUTTE CONTRE LE CANCER	CRLC Val d'Aurelle	Montpellier (34298)	74
PLUJA-JEAN Nadine	MISE EN PLACE DE L'ANALYSE PHARMACEUTIQUE EN HOSPITALISATION COMPLETE EN ONCOLOGIE - BILAN A 3 MOIS	Institut St Catherine	AVIGNON (84000)	75

POBEL Isabelle	ETUDE DE LA REGULATION GENIQUE DE BIM DEPENDANTE DE BCL-2	AP Marseille	MARSEILLE (13005)	76
POTELLE Béatrice	CONTAMINATION DES SURFACES ET DES PERSONNES PAR DES ANTICANCEREUX : QUELLES PRATIQUES ? QUELLES INFORMATIONS	Hôp. Ambroise Paré	Boulogne- Billancourt (92100)	77
POURROY Bertrand	MISE EN PLACE D'UNE PROCEDURE DEGRADEE DE PRODUCTION DE CYTOTOXIQUES : EVALUATION TECHNIQUE DE 2 SYSTEMES CLOS ET TEST DE REMPLISSAGE ASEPTIQUE	CHU Timone	MARSEILLE (13005)	79
POURROY Bertrand	EFFICACITE ET TOLERANCE DE DEUX NOUVEAUX AGENTS ANTIMICROTUBULES EN UROLOGIE	CHU Timone	MARSEILLE (13005)	80
QUINTARD Adeline	UTILISATION DU METHOTREXATE EN INJECTION INTRAVITREENNE DANS LE LYMPHOME INTRAOCULAIRE	CH Perpignan	Perpignan (66046)	81
RANCHON Florence	EVALUATION DE LA TOLERANCE DE L'IPILIMUMAB DANS LE TRAITEMENT DU MELANOME METASTATIQUE	Hospices Civils de Lyon	PIERRE BENITE (69495)	82
RANCHON Florence	REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE IMMEDIATES AU PACLITAXEL : ETUDE RETROSPECTIVE CHEZ 62 PATIENTS	Hospices Civils de Lyon	PIERRE BENITE (69495)	83
RANCHON Florence	AUTOMATISATION DE LA DECONTAMINATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES MEDICAMENTS NECESSAIRES A LA PREPARATION DES CHIMIOETHERAPIES ANTICANCEREUSES : DE LA CONCEPTION A LA MISE EN PLACE	Hospices Civils de Lyon	PIERRE BENITE (69495)	84
RESPAUD Renaud	ETUDE DE STABILITE DES RELIQUATS D'ALIMTA 500 MG - 25 MG/ML ET CARACTERISATION DES PRODUITS DE DEGRADATION	CHRU Tours	TOURS (37000)	86
ROCCA Magali	ADAPTATION POSOLOGIQUE DU CISPLATINE A LA FONCTION RENALE : QUEL SCHEMA SUIVRE ?	CHU Timone	MARSEILLE (13005)	87
ROSE E.	EVALUATION DE LA PRISE EN CHARGE DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO-INDUITS (NVCI) ET DE LEUR IMPACT SUR LA QUALITE DE VIE DES PATIENTS	Ctre Henri Becquerel	ROUEN (76000)	88
RUGHOO L.	AUDIT DES PRESCRIPTIONS DE MOLECULES ANTICANCEREUSES REMBOURSEES EN SUS DES GHS DANS LES ETABLISSEMENTS DE SANTE LORRAINS	ARS de Lorraine	NANCY (54000)	89
SAINT-GERMAIN Pierre	ETUDE RETROSPECTIVE DES ERREURS DE PRESCRIPTIONS D'ANTICANCEREUX AU CHU D'AMIENS	CHU Amiens	AMIENS (80054)	90
SLIMANO Florian	IPILIMUMAB ET MELANOME	CHR de	REIMS	91

	METASTATIQUE AU CHU DE REIMS : BILAN A DOUZE MOIS DU SUIVI D'UNE COHORTE DE 27 PATIENTS. ASPECTS DEMOGRAPHIQUES, DE TOLERANCE ET D'EFFICACITE	Reims	(51092)	
STEHLE Régine	RECHERCHE DES MUTATIONS DU GENE DE LA DIHYDROPYRIDINE DEHYDROGENASE (DPD) : EVALUATION DES PRATIQUES AU CHU DE NIMES	CHU Carémeau	NIMES (30029)	92
SUTRA Christelle	STABILITE CHIMIQUE ET MICROBIOLOGIQUE D'UNE SUSPENSION DE MERCAPTOPURINE A 5MG/ML	CHU Purpan	TOULOUSE (31059)	93
TOTH Katalin	BILAN DES ANOMALIES A L'UNITE DE PREPARATION DES CHIMIOETHERAPIES ANTICANCEREUSES (UPC) UN AN APRES LA MISE EN PLACE	Ctre Médical de Bligny	BRIIS SOUS FORGES (91640)	94
TOTH Katalin	RESULTATS DE L'ENQUETE DE SATISFACTION DE L'UNITE DE PREPARATION DES CHIMIOETHERAPIES ANTICANCEREUSES (UPC) UN AN APRES LA MISE EN PLACE	Ctre Médical de Bligny	BRIIS SOUS FORGES (91640)	95
TROCAZ Elodie	EVALUATION DE L'ACTIVITE DU PHARMACIEN CLINICIEN EN HOPITAL DE JOUR D'ONCOLOGIE	CHU de Grenoble	GRENOBLE (38043)	96
TROCAZ Elodie	ETAT DES LIEUX DE L'UTILISATION DES MEDECINES ALTERNATIVES ET COMPLEMENTAIRES PAR LE PATIENT CANCEREUX	CHU de Grenoble	GRENOBLE (38043)	97
VADOT Lucie	EFFICACITE ET COUT D'UNE STRATEGIE DE TRAITEMENT DU CARCINOME HEPTOCELLULAIRE NON METASTATIQUE NON RESECABLE PAR CHIMIOEMBOLISATIONS AVEC MICROSPHERES CHARGEES EN DOXORUBICINE	CHU Bocage Central	DIJON (21000)	98
VIAUD Valérie	CREX SUR LE MEDICAMENT : A PROPOS D'UN CAS EN CANCEROLOGIE	Ctre Eugène Marquis	RENNES (35000)	99
VIEILLARD Victoire	STABILITE PHYSICOCHIMIQUE DU BEVACIZUMAB A 25 MG/ML CONSERVE A 4°C EN SERINGUE POLYPROPYLENE	GH Henri Mondor	CRETEIL (94010)	100
VIGNE Jonathan	18F-FLUOROCHOLINE : NOUVEAU MEDICAMENT RADIOPHARMACEUTIQUE UTILISE EN TEP/SCANNER DANS LE DIAGNOSTIC PRECOCE DES RECHUTES DU CANCER DE LA PROSTATE	CHU de Caen	CAEN (14033)	102
VOIDEY A.	CANCER DE L'OVAIRE STADE IV : ASPECTS CLINIQUES ET MEDICO- ECONOMIQUES	CHU Jean Minjoz	BESANCON (25000)	103
VOISINE Emilie	CONTRIBUTION D'UN RESEAU ONCOLOGIQUE A LA FORMATION	Hôpital Foch	SURESNES (92151)	104

	DES PHARMACIENS D'OFFICINE SUR LE BON USAGE DES ANTICANCEREUX PER OS			
XUEREB Fabien	ETUDE DE STABILITE DE L'AZACITIDINE EN CIRCUIT FROID	CHU Bordeaux	PESSAC (33604)	105
VOYTENKO Serge	INTERET DE LA PREPARATION "EN SERIE" DU RITUXIMAB - BILAN DE 12 MOIS DE PRATIQUE	GH Henri Mondor	CRETEIL (94010)	106
CARVALHO Muriel	GESTION DE L'URGENCE THERAPEUTIQUE : UNE EXPERIENCE DE DEUX ANS A L'HOPITAL HENRI MONDOR	GH Henri Mondor	CRETEIL (94010)	107
CARVALHO Muriel	IATROGENIE MEDICAMENTEUSE : SURDOSAGE DE VINBLASTINE EN ASSOCIATION AVEC LA CLARITROMYCINE	GH Henri Mondor	CRETEIL (94010)	108
MASQUEFA Carine	UNE SERIE CHIMIQUE PROMETTEUSE POUR LA CHIMIOETHERAPIE ANTICANCEREUSE, LES IMIQUALINES	Faculté de Pharmacie	Montpellier (34000)	110

Poster 1

MeMoPratic' VDHA : GUIDE DE PRESCRIPTION POUR LES VOIES DIGESTIVES HAUTES ALTEREES

Faivre JC^{1,8}, Mecellem H¹, Albertini L², Belle A⁵, Henry A³, Rousselot H³, Cretineau N³, Montaut T⁶, Chone L⁵, Cabessut S³, Bevilacqua S³, Henneton C³, Scotté F^{7,8}, Launay-Vacher V^{8,9}, Chenot ED¹⁰, Desandes E⁴, Toussaint S³, Peiffert D¹, Krakowski I^{3,8}.

1 Département de Radiothérapie, CRLCC Alexis Vautrin, 6 avenue de Bourgogne, 54 511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France.

2 Pharmacie, CH Saint-Charles, 1 cours Raymond Poincaré BP70310, 54201 Toul, France.

3 Département d'Oncologie Médicale : Service de Soins Interdisciplinaire pour le Patient en Oncologie, CRLCC Alexis Vautrin, 6 avenue de Bourgogne, 54 511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France.

4 Département de, CRLCC Alexis Vautrin, 6 avenue de Bourgogne, 54 511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France.

5 Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Nancy, 6 avenue de Bourgogne, 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France.

6 Service de Psychiatrie et Psychologie Clinique, CHU de Nancy, 6 avenue de Bourgogne, 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France.

7 Service d'Oncologie Médicale, Hôpital Européen Georges Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France.

8 AFSOS Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Supports, Hôpital Européen Georges Pompidou - Oncologie médicale, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France.

9 Service ICAR – Service de Néphrologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France.

10 Département de Pharmacie, CRLCC Alexis Vautrin, 6 avenue de Bourgogne, 54 511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

Introduction :

En cancérologie, la voie per os est souvent difficile voire impossible : nausées, vomissements, mucites, dysphagie, fausses routes... Se pose alors le problème de la poursuite des traitements per os (comprimés, gélules ou capsules). Néanmoins, des formes galéniques originales permettent la poursuite des traitements. L'objectif principal est de fournir aux praticiens un outil pour favoriser une prise en charge ambulatoire de qualité, en adaptant les galéniques des médicaments de soins de supports quand la voie digestive haute est altérée.

Matériel et méthodes :

Nous avons recherché grâce à la base de données Vidal® Hoptimal décembre 2010 les médicaments les plus utilisés en cancérologie et soins de support pour lesquels il existe des formes galéniques adaptées aux voies digestives hautes altérées (par exemple : orodispersibles, effervescentes, sirops, lyocs, comprimés gingivaux ou sublinguaux).

Nous avons ensuite répertorié ces médicaments par classes thérapeutiques et pharmacologiques, afin d'élaborer un guide de prescription. Ce travail est pluridisciplinaire. Dix-neuf personnes de spécialités différentes ont participé à son élaboration.

Résultats :

Nous avons recensé plus de 200 médicaments pour lesquels il existe des formes galéniques adaptées aux voies digestives hautes altérées. Nous avons classés ces médicaments selon 8 grandes classes thérapeutiques. Nous avons mis en évidence ceux pour lesquels il existe des génériques et ceux qui ne sont pas remboursés. Notre approche globale multidisciplinaire a permis l'élaboration d'un guide papier, électronique pdf pour internet et d'une application iPhone – iPad gratuite. Il s'adresse aux médecins impliqués en cancérologie et aux médecins généralistes. Les pharmaciens, officinaux ou en établissements de santé, peuvent également y trouver des informations pour leur formation et leur pratique.

Discussion/conclusion :

A ce jour, il n'existe pas, à notre connaissance, dans la littérature médicale d'outil comparable en France que ce soit en version papier ou électronique.

Cet outil se veut être une incitation à l'amélioration des soins de supports ambulatoires et non pas une incitation au « sous traitement » ou à vouloir « tout gérer en ambulatoire ». Quand une hospitalisation demeure nécessaire, celle-ci doit être proposée, de même que le recours aux voies invasives intra-veineuses, sous-cutanées ou intramusculaires.

Poster 2

ADAPTATION DE DOSES DES ANTI-CANCEREUX AUX BILANS BIOLOGIQUES : UNIFORMISATION DES ANALYSES PHARMACEUTIQUES

S. Allouetteau, A.Kouache, C.Gras, MC.Renaudin, MH.Lebas

CH Jacques Cœur, Service Pharmacie – 145, avenue François Mitterrand – 18020 BOURGES Cédex

Introduction : Dans notre Unité Centralisée de Reconstitution des Chimiothérapies, 4 pharmaciens assurent, par rotation, la validation pharmaceutique des prescriptions de chimiothérapies. L'élaboration d'un outil sur les adaptations de dose en cas de fonction hépatique ou rénale réduite, semblait intéressante en raison des conséquences potentielles d'un surdosage ou d'une dose insuffisante, et dans un double but d'optimisation et d'uniformisation des analyses pharmaceutiques.

Matériel et méthodes : Une revue de la bibliographie a permis de ressortir les données nécessaires à la réalisation d'un support : principaux anti-cancéreux concernés et doses adaptées aux bilans. Pour estimer l'impact de ce document, une étude des analyses pharmaceutiques est réalisée avant et après sa diffusion : les pharmaciens relèvent chaque fois qu'ils vérifient qu'un bilan a été réalisé (1ère et 2ème période), et si les doses prescrites correspondent aux recommandations en fonction des bilans (2ème période).

Résultats : Lors de la 1^{ère} période, 236 médicaments devaient faire l'objet d'une exploration en raison d'une adaptation éventuelle de leur dose selon le bilan hépatique [131], rénal [102], hépatique et rénal [3]. Les pharmaciens ont vérifié qu'un bilan avait été réalisé pour 22 [9,3%] de ces médicaments, essentiellement des dérivés du platine. Lors de la 2^{ème} période, 252 médicaments devaient faire l'objet d'une exploration en raison d'une adaptation éventuelle de leur dose selon le bilan hépatique [139], rénal [107], hépatique et rénal [6]. Les pharmaciens ont vérifié qu'un bilan avait été effectué pour 132 [52,4%] médicaments : 47,8% des médicaments à adapter au bilan rénal et 53,8% des médicaments à adapter au bilan hépatique. Lorsqu'ils avaient recherché si la fonction hépatique et/ou rénale avait été explorée, ils avaient retrouvé un bilan pour 72,2 % des médicaments dont la dose est à adapter au bilan rénal et pour 9 % des médicaments dont la dose est à adapter au bilan hépatique. Les prescriptions respectaient globalement les recommandations d'adaptation de dose.

Discussion/Conclusion : Sur la 1^{ère} période, la vérification d'une exploration rénale et/ou hépatique était peu réalisée par les pharmaciens. Après diffusion d'informations sur les adaptations de dose selon les bilans, les pharmaciens vérifient plus souvent si ces explorations (tant hépatiques que rénales) ont été effectuées. Globalement, cette démarche est bénéfique pour la qualité des validations pharmaceutiques, car les pharmaciens sont sensibilisés aux adaptations de dose et leur analyse est uniformisée (basée sur les mêmes données). Il faudra poursuivre cette sensibilisation (il reste la moitié des prescriptions pour lesquelles les pharmaciens n'ont pas considéré les bilans) et améliorer l'accès au bilan (même s'il n'a pas été retrouvé, il a pu être réalisé avant l'hospitalisation).

Poster 3

MISE EN PLACE DE CARTES DE CONTROLE MICROBIOLOGIQUE DANS UNE UNITE DE PRODUCTION

L. Ayach, S. Peyrat, P. Gilbert, E. Cros, L. Gauthier-Villano, P. Pisano, B. Pourroy
ONCOPHARMA. CHU Timone 264 rue St Pierre 13005 MARSEILLE

Introduction: Des contrôles microbiologiques sont effectués 1 fois/semaine sur 10 surfaces de notre Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC). Conformément aux Bonnes Pratiques de Préparation (BPP), un seuil d'alerte et un seuil d'action ont été définis et fixés respectivement à 5 et 10 Unités Formant Colonie (UFC)/gélose. Ces seuils sont appliqués sur l'ensemble des surfaces contrôlées. Or, le niveau de contamination varie en fonction de l'activité générale et spécifique exercée sur chacune des surfaces. On distingue 3 périodes d'activité croissante depuis l'ouverture de l'unité: la 1^{ère} avec une moyenne de 9767 préparations/an, la 2^{nde} avec 20921 préparations/an et la 3^{ème} avec 37907 préparations/an. L'objectif est de mettre en place des cartes de contrôle microbiologique redéfinissant des seuils d'alerte adaptés à chacune des surfaces et d'évaluer leur impact éventuel sur la contamination globale durant les 3 périodes étudiées.

Matériel et méthodes: Les résultats microbiologiques relevés pour chaque surface depuis l'ouverture de l'unité (184 semaines) ont été étudiés. Par analyse statistique (logiciel SPSS) nous avons obtenu pour chaque surface et pour chaque période une carte de contrôle représentant graphiquement le nombre d'UFC/gélose en fonction du temps. Les seuils d'alertes calculés ont été définis comme étant la moyenne + 3 écarts-types.

Résultats: On observe une augmentation de la contamination globale moyenne par semaine sur les 3 périodes liée à l'augmentation de l'activité générale du service (1,4 UFC pour la 1^{ère} période, 2,1 UFC pour la 2^{nde} et 2,2 UFC pour la 3^{ème}). Entre les périodes 1 et 2, on a une augmentation du seuil d'alerte calculé pour 9 surfaces contre 5 seulement entre les périodes 2 et 3. Ceci s'explique par un changement d'organisation dans la ZAC à partir de la période 3 entraînant une répartition de la contamination sur certaines surfaces. Par rapport au seuil d'alerte empirique de 5 UFC, 2 surfaces ont leur seuil d'alerte augmenté sur la période 3, 6 ont leur seuil abaissé et 2 ont un seuil inchangé. Sur les 3 périodes, 89 prélèvements ont fait l'objet d'une violation du seuil de 5 UFC contre 144 si on avait utilisé les seuils calculés ce qui représente un nombre important de mise en alerte non déclenchées. Il y a 9 prélèvements pour les lesquels la mise en alerte s'est avérée inadaptée car il n'y avait pas de dépassement de seuil en considérant le seuil d'alerte calculé.

Discussion/conclusion: Les seuils d'alerte calculés obtenus sont en cohérence avec l'activité spécifique quotidienne exercée sur chaque surface. Par exemple, la porte d'un réfrigérateur utilisé pour le stockage des médicaments, peu utilisée quotidiennement, a vu son seuil diminué alors qu'une des surfaces dont le seuil d'alerte a été augmenté est très sollicitée pour le picking de routine. Ces seuils doivent être appliqués afin d'éviter des mises en alerte inutiles ou, au contraire, de passer à côté de contaminations éventuelles. Une analyse prospective ultérieure nous permettra de déterminer si le taux global de contamination a été contenu ou même diminué.

Poster 4

PHARMACOCINETIQUE DE POPULATION DE L'IMATINIB : EVALUATION ET COMPARAISON DE DIFFERENTS DESCRIPTEURS DE POIDS

C. Bardin¹, C. Poulton¹, A. Vekhoff², JM. Treluyer³, X. Declèves¹, F. Chast¹, O. Legrand², L.Labat¹, S. Urien³

¹Service de Pharmacie-Pharmacologie-Toxicologie- Hôtel-Dieu, AP-HP, 1 Place du Parvis Notre-Dame-75004 Paris – ²CIC-0901 Inserm Necker-Cochin, AP-HP – ³Hématologie Clinique, Hôpital St-Antoine, Paris

Introduction : L'imatinib (Glivec[®]), médicament de référence dans la LMC, agit en inhibant sélectivement la protéine kinase de la protéine BCR-ABL. Sa pharmacocinétique montre une importante variabilité inter-individuelle. Concernant les facteurs de variabilité, la pertinence d'un schéma posologique à dose ajustée peut-être discutée notamment chez des patients obèses. Le but de cette étude était d'évaluer et comparer différents descripteurs de poids (ou descripteurs de dimension corporelle) en tant que covariables à l'aide d'un modèle de pharmacocinétique de population de l'imatinib.

Matériel et méthodes : Les prélèvements ont été effectués dans le cadre du suivi thérapeutique de l'imatinib. Les dosages plasmatiques d'imatinib ont été réalisés par une technique CLHP associée à une détection UV. La modélisation a été effectuée avec le programme Monolix[®] 3.2. L'évaluation statistique des covariables et la validation du modèle final étaient estimées par le test du rapport de vraisemblance Likelihood Ratio Test. La surface corporelle, l'indice de masse corporelle, le poids idéal (IBW), le poids de masse maigre (LBW) et le poids normal prédit (PNWT) ont été estimés selon les équations de référence.

Résultats : 52 patients ont été inclus (92% de LMC), et 386 prélèvements analysés. Le poids moyen était de 78.1 ± 20.7 kg [48 – 140], l'IMC moyen de 26.9 ± 7 kg/m². La posologie de mésylate d'imatinib variait de 200 à 800 mg/j. Le modèle de base est un modèle monocompartimental ouvert avec une absorption de 1^{er} ordre associé à une variabilité inter-individuelle de la clairance de 34%. Les covariables les plus significatives et améliorant les performances du modèle sont respectivement IBW, PNWT, LBW et la taille. La clairance et le volume de distribution estimés sur le modèle final sont respectivement de 9 L/h/70 kg IBW et 225 L/70 kg IBW. La variabilité inter-individuelle de la clairance est de 29% avec le modèle final.

Discussion/conclusion : Notre modèle permet une première évaluation comparative de différents descripteurs de poids et montre la supériorité de descripteurs comme le poids idéal comparativement au poids total. Ces résultats sont cohérents avec les résultats décrits pour la clairance avec d'autres médicaments, de nature hydrophile ou lipophile, notamment chez le patient obèse. L'impact sur la variabilité inter-individuelle reste néanmoins faible, et ne justifie pas l'utilisation d'une dose ajustée sur un descripteur de poids. Le suivi thérapeutique basé sur les dosages plasmatiques d'imatinib reste à ce jour le meilleur outil d'optimisation thérapeutique.

Poster 6

LES GLIOBLASTOMES DE HAUT GRADE AU GHPS : PLACE DU BEVACIZUMAB EN 2011

ROUDOT M., BARDO P., GOLDWIRT L., MAGNEUX C., BELLANGER A., FIEVET M-H., TILLEUL P.
Pharmacie Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière (GHPS), 43 Bd de l'hôpital-75013 Paris Cedex

Introduction : Les glioblastomes (GBM) sont les tumeurs cérébrales les plus fréquentes avec une incidence de 3000 cas par an en France. Après chirurgie, le traitement médicamenteux comprend en première ligne le témozolomide associé à la radiothérapie (protocole STUPP) : la médiane de survie est de 14.6 mois. Pour la 2^{ème} ligne, le comité de juste prescription de l'AP/HP avait classé le bévacizumab (bvz) en PTT (AMM par la FDA) en 2009. Cette décision a été revue par l'INCa en 2011 (refus d'AMM de l'EMA) : le bvz est dorénavant considéré « hors groupe ». L'objectif de ce travail est d'observer la place actuelle du bvz selon le stade du GBM et sa place dans les essais cliniques dans le service de neurologie du GHPS (centre expert du glioblastome).

Matériels et méthodes : durée de l'étude : entre le 31/08/2010 et le 01/09/2011

- Logiciel CHIMIO® : Recueil des patients traités pour GBM, lignes de traitement, stratégies thérapeutiques

- Secteur de suivi des essais cliniques (EC) : Recueil des EC des patients traités pour GBM, des indications (lignes de traitement)

Résultats : 368 patients ont été traités au GHPS pendant la période étudiée : 227 ont reçu au moins une cure de bvz après une décision en RCP (soit 62%) : 50 en 1^{ère} ligne, 150 en 2^{ème} ligne, 21 en 3^{ème} ligne et 7 en 4^{ème} ligne. 6 essais cliniques (4 actifs) comportant du bvz sont en place : 5 essais en phase III, tous en 1^{ère} ligne ou pour GBM non résécables. En 1^{ère} ligne, le bvz est prescrit hors EC chez 7 patients et pour 43 patients dans le cadre d'EC (19% des patients traités par bvz). 208 patients (sur 368) ont reçu une 2^{ème} ligne, tous en dehors d'un EC dont 149 par bvz en association ou non avec irinotécan (69). En 3^{ème} ligne, le bvz est prescrit chez 20% des patients traités et en 4^{ème} ligne chez 18% des patients traités.

Discussion/Conclusion : Le bvz est largement utilisé au GHPS dans les glioblastomes de haut grade. Il n'existe pas à l'heure actuelle de référentiels de bon usage proposé par l'INCa dans les tumeurs du système nerveux central. Néanmoins, l'ANOCEF (Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française) a établi des recommandations en 1^{ère} et de 2^{ème} ligne et surtout recommande une décision en RCP pour la prescription du bvz en 2^{ème} ligne. Au GHPS, la place actuelle du bvz est celle recommandée par l'ANOCEF. Les résultats des essais de phase III en 1^{ère} ligne positionneront le bvz de façon plus claire dans le GBM comme pour les autres tumeurs solides. Une réflexion actuelle est réalisée entre l'ANOCEF et l'INCa afin d'obtenir à nouveau un PTT dans cette situation de rechute où les médecins sont particulièrement démunis.

Poster 8

PRISE EN CHARGE DE LA TOXICITE DU METHOTREXATE HAUTE DOSE (MTX HD) AU CHU NIMES

M.Berruyer¹, A.Marlas¹, M Knight¹, C. Cousin¹, M. Favier¹

¹Pharmacie, CHU Carémeau, Place Pr Debré 30029 Nîmes

Introduction : Le méthotrexate, cytotoxique anti-métabolite, est prescrit à haute dose ($>1g/m^2$) dans les cancers hématologiques. Sa toxicité dépend de la dose administrée et non de la dose cumulée et peut conduire rapidement à une insuffisance rénale sévère. Le but de cette démarche est d'actualiser, d'homogénéiser les pratiques et d'assurer leur diffusion afin d'optimiser la prise en charge de cette toxicité.

Matériel et méthode : Un comité du médicament (pharmaciens, prescripteurs, biologistes) a été organisé avec pour objectif de définir : les protocoles d'hyperhydratation, les adaptations posologiques du MTX, les schémas d'administration d'acide folinique, les surveillances des paramètres biologiques et pharmacocinétiques et enfin les critères de prescription du Voraxaze® (antidote du MTX, en ATU nominative, coût moyen du traitement 22500€). Dans ce but une recherche bibliographique a été menée.

Résultats : Deux protocoles d'hyperhydratation alcaline sont définis et rédigés dans le logiciel de prescription PHARMA®. Un pour les sujets jeunes et un autre adapté aux sujets nécessitant une réduction du volume d'hyperhydratation. Les adaptations de posologie du MTX sont précisées en fonction de la clairance rénale (Cl) : $40 \leq cl < 60$ ml/min : $\frac{1}{2}$ dose de MTX, $cl < 40$ ml/min le MTX n'est pas justifié, l'effet dose recherché n'étant plus atteint. Les schémas d'administration d'acide folinique sont homogénéisés (50mg toutes les 6h) afin de simplifier les pratiques et de limiter les risques d'erreur pour les infirmières. La surveillance des paramètres biologiques et pharmacocinétiques est définie : créatinémie, Cl, PH urinaire et méthotrexatémie (MTXémie). En fonction de l'évolution de ces paramètres, le comité détermine les mesures à prendre concernant l'hyperhydratation, l'alcalinisation et l'augmentation des doses d'acide folinique. Ces éléments sont précisés dans la surveillance des protocoles MTX HD dans le logiciel de prescription de chimiothérapies CHIMIO®. Le Voraxaze® peut être prescrit en cas d'atteinte rénale sévère et/ou MTXémie élevée. Une fiche spécifique, intégrée au logiciel PHARMA®, est rédigée afin de préciser les critères de prescription, la posologie, le mode d'administration et les modalités d'approvisionnement.

Discussion/Conclusion : L'objectif d'actualisation, d'homogénéisation des pratiques avec mise à disposition dans les logiciels de prescription est atteint. L'analyse pharmaceutique des prescriptions de MTX HD (CHIMIO®) est corrélée à la vérification de l'hyperhydratation (PHARMA®). Le suivi médico-pharmaceutique des paramètres biologiques et pharmacocinétiques optimise la prise en charge et anticipe les besoins en Voraxaze®. Compte tenu du coût de celui-ci la mise en place d'un stock régional est demandée à l'OMEDIT

Poster10

DOCETAXEL 20MG/ML: STABILITE PHYSICO-CHIMIQUE EN CONDITIONS PRATIQUES

B. Bertrand, K. Bekhtari, S. Poujol, F. Malosse, F. Pinguet
Service Pharmacie, CRLC Val d'Aurelle, 208 rue des Apothicaires 34298 Montpellier cedex 5

Introduction : L'utilisation de médicaments anticancéreux au sein des unités de préparation de chimiothérapie impose de connaître leurs caractères optimaux de stabilité. Ceci permet de garantir la qualité des préparations jusqu'à leur administration, d'optimiser l'organisation de la pharmacie et de limiter les coûts liés à la perte de produit. Nous avons étudié l'influence de différents paramètres sur la stabilité de la solution prête à l'emploi ainsi que la solution diluée dans différents solutés d'administration.

Matériel et méthodes : Le docetaxel évalué provient des laboratoires Fresenius.

Différents paramètres ont été étudiés :

(i) Pour les flacons de solution prête à l'emploi : la température (4°C/25°C), la lumière (absence/présence), le contact avec l'air (absence/présence de prise d'air) et les conséquences du multiponctionnement (flacon percuté par 5 aiguilles ou non).

(ii) Pour la solution diluée dans les solutés d'administration : le soluté de dilution (Glucose 5%/Chlorure de Sodium 0,9%), la concentration (0,2/0,8mg/mL), la température (4°C/25°C) et la lumière (absence/présence). Les préparations ont été réalisées dans des poches sans PVC selon les procédures et les référentiels standardisés de notre unité de reconstitution des chimiothérapies.

Une évaluation de l'aspect de la solution (limpidité, coloration) ainsi qu'un dosage qualitatif et quantitatif par une méthode validée sur Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC), effectué en triplicate, ont été réalisés à J0, J3, J7, J14 et J30. La limite de stabilité a été fixée comme une variation de 10% (+/- écart type) de la concentration initiale en principe actif.

Résultats : Aucune variation de coloration ou de limpidité n'a été observée pour chacun des flacons de solution prête à l'emploi et pour chacune des solutions diluées de docetaxel. Le dosage par HPLC n'a pas mis en évidence de variation significative des concentrations entre J0 et J30 pour les flacons de solution prête à l'emploi. Pour les solutions diluées, les dosages ont montré une stabilité optimale pour les poches de glucose à 5%, conservées à 4°C.

Discussion/conclusion : En optimisant les paramètres de stabilité, les flacons de solution prête à l'emploi de docetaxel ainsi que les solutions diluées restent stable pendant 30 jours.

Poster 11

EVALUATION DE LA PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE CHEZ LE PATIENT ATTEINT DE CANCER.

G. Bimont¹, M. Daouphars¹, O. Rigal², F. Basuyau¹, R. Varin³

¹Pharmacie, ²Oncologie Centre Henri Becquerel, 1 rue d'Amiens 76000 Rouen, ³Pharmacie, CHU Charles Nicolle, 1 rue de Germont 76000 Rouen

Introduction : Véritable enjeu de santé publique, la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) touche chaque année en France 50 à 100 000 personnes, et est la 2^{ème} cause de mortalité chez les patients atteints d'un cancer. Au regard des recommandations officielles et internationales, comment évaluer et optimiser la prise en charge des accidents thromboemboliques veineux, chez le patient cancéreux ?

Matériel et méthodes : L'étude a suivi pendant 6 mois les patients d'oncologie-soins palliatifs d'un centre spécialisé en cancérologie, soit 189 personnes. Elle a recueilli les informations sur leur pathologie maligne, prise en charge, biologie, comorbidités ainsi que leurs antécédents de MTEV, prévention ou traitement, médicaments utilisés. Se basant sur les travaux de Khorana et al. elle a établi un score de risque de MTEV pour chaque patient, qu'elle a comparé à leur prise en charge, selon les recommandations officielles de l'INCa (2008) et du National Comprehensive Cancer Network (2011).

Résultats : L'oncologie du Centre est spécialisée dans les cancers du sein, gynécologiques, ORL et héberge 87% de femmes. La moyenne d'âge est de 60 ans. 38% n'ont pas de traitement anticoagulant et parmi ces 38%, 3% sont à haut risque et 18% à risque intermédiaire de MTEV selon Khorana. A l'inverse, parmi les 11% à faible risque mis sous prévention, 2% ont plus de 6 facteurs de risque de MTEV. Le score de risque attribué est bien corrélé au nombre de facteurs de risque totaux des patients, mais 5% d'entre eux, à risque faible, en possèdent plus de 6. Ce profil se retrouve de façon similaire dans le cancer du sein. Sous hormonothérapie, le pourcentage de personnes à risque faible ressort plus élevé. Les accidents thrombo-emboliques observés chez les patients non traités en préventif concernent ceux à risque faible ou intermédiaire.

Discussion/conclusion : Le score de risque de Khorana permet de classer les patients et peut aider le clinicien à les prendre en charge de façon optimale, en particulier reconsidérer ceux qui ne semblaient pas à risque au premier abord. Outil utile, il n'exclut pas cependant la considération des autres comorbidités du malade.

Poster13

ENQUETE SUR LA MODALITE DE L'ADMINISTRATION D'UN FACTEUR DE CROISSANCE HEMATOPOÏETIQUE DANS UN SERVICE D'HEMATOLOGIE CLINIQUE : BILAN D'UNE DEMARCHE DE SECURISATION ET D'ECONOMIE DE SANTE

H. Bouattour⁽¹⁾- E.Chtourou⁽²⁾

(1)Service de pharmacie, CHU Aziza Othmana. Tunis. Tunisie.

(2)Service de pharmacie, CHU Salah Azaiez. Tunis. Tunisie

Introduction : Au cours d'une enquête dans le service d'hématologie du CHU Aziza Othmana à Tunis sur la préparation des injections du lenograstime (granocyte 34[®]), nous avons remarqué un non respect de la posologie prescrite lors de l'administration surtout chez les enfants et un gaspillage de la part du personnel de santé lors de la non conservation de cette spécialité après reconstitution. Par la suite nous avons décidé de mener une étude dont le but est d'identifier les points d'amélioration possibles de la prescription nominative de facteur de croissance afin d'y apporter par la suite des mesures correctives et de calculer le gain apporté suite à cette centralisation de la préparation.

Matériels et méthodes : La délivrance du lenograstime est soumise à une prescription nominative par l'intermédiaire d'une ordonnance pré-imprimée. Différents champs doivent être renseignés: informations concernant le patient et une partie réservée à la prescription et à la préparation de la solution à injecter. Le service de pharmacie s'est engagé par la suite pendant un mois d'étude dans le déploiement d'une fabrication nominative de seringue prêt à l'emploi de granocyte 34[®] après avoir vérifié le poids de chaque patient et calcul de la dose exprimé de µg.

Résultats : L'étude s'est déroulée pendant la période du 26 novembre 2010 au 30 décembre 2010, le nombre de doses de lenograstime préparée est de 177 doses concernant 87 patients. Ce reconditionnement de spécialité nous a permis de faire un gain de 68 flacons ce qui correspond à 826€ (1625,781DT). Outre l'aspect économique, la préparation d'une dose bien calculée de cette spécialité doit être optimale pour garantir la qualité et la sécurité du patient.

Discussion/Conclusion: Ces résultats nous ont permis d'identifier des axes d'amélioration de l'information (orale ou écrite) au service d'hématologie clinique en particulier au profil du personnel infirmier en termes qualitatifs (emploi, modalité de conservation et d'administration) et quantitatif permettant une économie de santé.

Poster 14

PRISE EN CHARGE DES NEUTROPENIES FEBRILES POST-CHIMIOThERAPIE EN PNEUMOLOGIE : ETUDE RETROSPECTIVE ET PROPOSITION D'UN REFERENTIEL.

C. Breuil¹, E. Bergot², G. Saint-Lorant¹, M. Baudon-Lecame¹

¹ Pharmacie CHU Caen, Avenue de la Côte de Nacre, 14033 CAEN Cedex

² Pneumologie, CHU de Caen, Avenue de la Côte de Nacre, 14033 CAEN Cedex

Introduction : Les neutropénies fébriles (NF) sont une complication majeure des traitements des cancers bronchiques, responsables d'une morbi-mortalité élevée. L'objectif de cette étude est d'évaluer de façon rétrospective la prise en charge des NF dans le service de pneumologie du CHU de Caen par rapport aux différentes recommandations publiées, ce d'autant plus qu'aucun référentiel n'existe localement.

Matériel et méthodes : Les patients ont été recrutés via une requête selon les codages CIM10 « neutropénie » et « fièvre » auprès du département d'information médicale du CHU de janvier 2005 à novembre 2010. Les consommations de facteurs de croissance granulocytaire ont été analysées grâce au logiciel de dispensation pharmaceutique afin d'augmenter l'exhaustivité du recueil. De même, une inclusion prospective des patients a été réalisée de novembre 2010 à Mai 2011.

Résultats : 183 patients initiaux ont été recensés entre Janvier 2005 et Mai 2011. Seuls 25 patients représentant 32 épisodes de NF ont pu être inclus dans l'étude. Les patients sont majoritairement des hommes âgés en moyenne de 57 ans. 4 patients sont décédés durant leur hospitalisation des conséquences de cette complication. 56% des patients présentaient un score MASCC < 21. 62% des patients ont eu une infection récente dans les 2 mois qui précèdent l'hospitalisation et 75% présentaient un point d'appel infectieux au moment du diagnostic de NF. L'apyrexie et la sortie d'aplasie sont observées en général au 4^{ème} jour. L'antibioprophylaxie n'était pas systématique et le plus souvent réservées au cancer bronchique à petites cellules. La prescription des facteurs de croissance type G-CSF en prophylaxie, les examens réalisés et les antibiotiques prescrits en curatif, bien que variés étaient conformes aux recommandations.

Discussion/conclusion : L'hétérogénéité de la prise en charge observée justifie la mise en place d'un référentiel interne au CHU diffusé à tous les services, pour répondre aux bonnes pratiques de prise en charge, ce d'autant plus qu'une majorité des patients sont admis via le service des urgences. Une évaluation des pratiques après la mise en place de ce référentiel pourra permettre la vérification de son application ainsi qu'une évolution des procédures.

Poster 16

MODIFICATION DU PROFIL DES ACIDES AMINÉS SANGUINS AU COURS DE TRAITEMENT PAR L-ASPARAGINASE – EXPERIENCE CHEZ 9 PATIENTS EN PEDIATRIE

H. Cadart, C. Catoire, F. Burde, M. Mouttalib, M. Legrand

Pôle Pharmacie-Pharmacovigilance – CHU Reims – Avenue du général Koenig - 51092 REIMS Cedex

Introduction : La L-asparaginase (KIDROLASE[®], ERWINASE[®]) est une enzyme utilisée dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques. Elle catalyse la réaction d'hydrolyse de la L-asparagine en acide L-aspartique et ammonium. Le cycle de l'urée s'en trouve alors perturbé par saturation en ions ammonium et absence d'asparagine. Ce mode d'action explique le développement potentiels d'effets indésirables comme des hyperammoniémies biologiques parfois associées à des signes cliniques : léthargie, vomissements, hyperventilation et encéphalopathie, laquelle peut évoluer en coma et décès.

Matériel et méthodes : Lors d'une étude rétrospective réalisée sur 36 mois (d'avril 2008 à avril 2011), nous avons analysé les résultats des chromatographies des acides aminés sanguins (CAA) réalisées chez des enfants traités par L-asparaginase dans le service d'Hémo-Oncologie-Pédiatrique du CHU de Reims. 9 patients ont été inclus dans cette étude. Les données sur les éventuels signes cliniques associés ont été recueillies dans les dossiers médicaux des patients et corrélés aux résultats biologiques.

Résultats : Ces chromatographies mettent en évidence : une augmentation de l'acide glutamique chez 4 patients, une carence en citrulline chez 7 patients, une absence de l'asparagine dans tous les cas, une augmentation conséquente de la phénylalanine chez 5 patients ainsi qu'une augmentation d'au moins l'un des acides aminés branchés (leucine, isoleucine ou valine) pour 6 patients. Parallèlement, nous avons relevé parmi les 9 patients de l'étude, 6 réactions à l'administration de L-asparaginase, 2 développements de signes cliniques caractéristiques d'une hyperammoniémie et 5 épisodes de vomissements.

Discussion/conclusion : Le profil modifié des acides aminés sanguins chez certains patients met en évidence une saturation du cycle de l'urée et laisse supposer une hyperammoniémie biologique bien qu'asymptomatique. L'augmentation de la phénylalanine retrouvée pourrait par ailleurs être un facteur aggravant des hyperammoniémies et favoriser l'apparition de signes neurologiques¹.

Une surveillance biologique (CAA et ammoniémie) systématique lors de chaque cure de L-asparaginase pour tout enfant traité pourrait être un élément important de dépistage afin de prévenir l'apparition de signes neurologiques. Une étude prospective a été instaurée afin d'approfondir les connaissances concernant l'évolution de l'ammoniémie et du profil des acides aminés sanguins au cours des cures de L-asparaginase et rechercher des hypothèses permettant d'expliquer l'augmentation des acides aminés branchés.

¹ H. Sudour. Acute metabolic encephalopathy in two patients treated with asparaginase and ondasetron American Journal of Hematology. Volume 86, March 2011, Issue 3, Pages 323-325.

Poster 17

CREATION D'UN GROUPE DE COOPERATION DES PHARMACIENS UTILISATEURS DU MULTISPEC

A.CAMUT, V.NOIREZ, A.KHALIFE

Hôpital Bon Secours, Pharmacie UPCC, 1 place Philippe de Vigneulles, 57038 METZ

Introduction : Après deux ans d'expérience du spectromètre Multispec et plusieurs échanges avec d'autres équipes également utilisatrices, nous avons créé début 2011 le « groupe des utilisateurs du Multispec », via un site internet : <https://sites.google.com/site/utmultispec>. L'accès est gratuit et en partie réservé aux membres inscrits. Ceux-ci peuvent mettre en commun des documents utiles aux pratiques des dosages des préparations grâce à un espace de partage de fichiers, et peuvent initier des discussions sur des problèmes techniques rencontrés ou des choix d'organisation, grâce au forum.

Matériel et méthodes : Le bilan de ces 6 premiers mois d'activité est timide : 29 visiteurs, 17 membres, 10 discussions sur le forum. Afin de relancer les membres du groupe, nous leur avons soumis un questionnaire de recueil des pratiques, destiné à constituer une première base de données de partage d'informations. Celui-ci est composé de 22 questions au total autour de quatre thématiques générales : recensement des paramètres d'étalonnage utilisés (molécules critiques, modifications adoptées), problèmes techniques déjà rencontrés, choix d'organisation (circuit des prélèvements, logiciels utilisés), paramètres d'interprétation des résultats (impact du suremplissage des contenants, valeurs utilisées).

Résultats : La synthèse des réponses au questionnaire est en cours. Elle permettra de dresser une cartographie des équipes et participera à l'amélioration du fonctionnement du forum. En effet, pour chaque question, chaque membre aura accès aux réponses des autres équipes, et ainsi, les contacts pourront s'enclencher grâce à un ciblage plus rapide de l'interlocuteur le plus susceptible de répondre à une question posée. Cette synthèse sera consultable sur la partie réservée du site. Les questionnaires seront disponibles dans leur intégralité sur l'espace de partage. Cette synthèse permettra également de connaître les attentes des membres du groupe et de vérifier l'intérêt de le pérenniser. Le questionnaire sera au fur et à mesure proposé à chaque nouveau membre. Pour permettre au groupe de s'agrandir, nous avons amélioré l'accès au site, visible à présent dans les moteurs de recherche, et envisagé son référencement auprès des organisations professionnelles (ex : Adiph, en cours).

Discussion/conclusion : Nous espérons conforter l'intérêt de l'initiative lancée début 2011 du partage d'expériences entre pharmaciens utilisateurs du Multispec. L'objectif est de répondre aux attentes des membres actuels, de rallier davantage d'utilisateurs, de différents niveaux d'expertise, afin d'enrichir les échanges et dynamiser le groupe, de mutualiser les problèmes techniques rencontrés et les solutions apportées, notamment depuis la disparition récente de toute possibilité de hotline par Microdom.

Poster 18

MISE EN PLACE D'UN LIVRET D'AIDE A L'OPTIMISATION DES SOINS ET DU SOUTIEN NECESSAIRES AUX PATIENTS SOUS CHIMIOTHERAPIES DANS UN SERVICE DE PNEUMOLOGIE

C. Catoire, H. Cadart, M. Mouttalib, F. Burde, M. Legrand.

Pôle Pharmacie-Pharmacovigilance, CHU de Reims – Avenue du Général Koenig – 51092 Reims Cedex

Introduction : Le cancer bronchique est la localisation tumorale la plus fréquemment diagnostiquée et responsable de la mortalité la plus élevée par cancer dans le monde. Différents protocoles de chimiothérapie existent, plus ou moins efficaces selon l'avancement et le type de maladie.

Au delà des traitements spécifiques au cancer du poumon, des soins et soutiens complémentaires peuvent être nécessaires face aux conséquences de la maladie et de ses traitements. Ces soins, appelés soins de support, sont assurés au sein de l'établissement de santé dans lequel le patient est suivi par différents professionnels : médecin, kinésithérapeute, psychologue, assistante sociale et pharmacien.

Matériels et méthodes : Un livret a été proposé, discuté et mis en place avec l'équipe médicale du service de pneumologie au sein de l'Unité de Médecine Ambulatoire (UMA) du CHU de Reims afin d'évaluer la prise en charge des patients et d'optimiser leur traitement de support. Composé de 26 questions fermées, le livret est donné à chaque patient le jour de sa chimiothérapie. Le patient est alors libre de remplir son livret durant 10 jours consécutifs et de le rapporter le jour de sa prochaine consultation.

Résultats : Sur l'ensemble des livrets mis à disposition dans le service de pneumologie, 80% ont été distribués aux patients. Chez les patients ayant reçu un livret, 90% ont répondu de façon précise et attentive au questionnaire. Parmi eux, 50% se sentent fatigués physiquement, 62% sont déprimés par la maladie, 62% ont une baisse de moral avant de recevoir leur chimiothérapie et 50% ont des douleurs diverses.

Ce taux élevé de participation des patients nous a permis de valider ce livret d'aide dans le service de pneumologie mais également de le proposer à l'ensemble de la structure de l'UMA.

Discussion/conclusion : Cette étude permet de mettre en évidence l'évolution de l'état de santé des patients selon des critères précis tels que l'état physique, psychologique ou physiologique, après avoir reçu une chimiothérapie. En effet, selon le jour, le nombre de cures ou le type de traitement, l'état du patient peut fluctuer. D'autre part, ceci a démontré l'importance d'une bonne communication entre les unités de soins. La bonne relation patients – médecins – pharmaciens est un facteur essentiel pour la réussite du projet.

Poster 19

COMPARAISON DE TROIS DISPOSITIFS MEDICAUX "CLOS" POUR LA RECONSTITUTION DES CHIMIOETHERAPIES

M. Chemin, M. Steve-Dumont, A. Lamy, C. Verdier, L. Vergely
UAP Préparations et Contrôles - CHRU Montpellier - Hôpital Arnaud de Villeneuve
371 avenue du Doyen Gaston Giraud 34295 Montpellier Cedex 5

Introduction : La reconstitution des chimiothérapies au CHU de Montpellier se fait de manière centralisée à l'Unité de Pharmacie Clinique et Oncologique (UPCO). Malgré cette structure, les services de soins se trouvent parfois dans l'obligation de reconstituer eux-mêmes les chimiothérapies en dehors des heures ouvrables. Afin de garantir la sécurité du personnel infirmier, l'UPCO envisage de mettre en place un dispositif clos pour reconstituer ces chimiothérapies. L'objectif de notre étude est de choisir un système alliant sécurité, facilité d'utilisation, et adaptabilité tout en n'engendrant pas de surcoûts trop importants.

Matériel et méthodes : Après recherche bibliographique, nous avons présélectionné 3 dispositifs : PhaSeal® (Carmel), Tevadaptor® (Teva) et Clave® (Hospira). Ils ont été comparés à l'UPCO selon 4 critères, pour constituer au total une note sur 10 : 1) la sécurité (/4): un test à la fluorescéine selon la méthode de Favier a été réalisé afin de vérifier l'étanchéité du système; 2) l'adaptabilité des systèmes vis à vis des poches de solvant luer (Easyflex MacoPham® et MacoFlex Monoluer®) et des flacons de cytotoxiques (/2); 3) la possibilité de réaliser un kit standard contenant toutes les pièces du système clos (/2); 4) le coût (/2).

Résultats : Après les tests à la fluorescéine, PhaSeal® obtient 4 points: il est le seul à ne pas présenter de contamination visible. Tevadaptor® obtient 2 points car la contamination n'a été retrouvée qu'à une jonction. Toutes les jonctions du Clave® présentent une contamination visible, il obtient la note de 0. PhaSeal® et Tevadaptor® s'adaptent à tous nos types de poches et de flacons, ils obtiennent 2 points. Clave® ne s'adapte pas sur les flacons de Busilvex® (très souvent reconstitués en service) sa note est de 1. Pour élaborer des kits standards, le Tevadaptor® est le plus simple, il obtient 2 points. Les 2 autres nécessitent des pièces différentes selon le type de poches ou de flacons, ils ont 1 point chacun. Pour ce qui est du coût, Tevadaptor® est le moins cher (2 points), à l'inverse de PhaSeal® (0).

Discussion/conclusion : D'après notre étude, 2 dispositifs se démarquent: PhaSeal® (7/10) et Tevadaptor® (8/10). Sur le plan de la sécurité, PhaSeal® l'emporte mais Tevadaptor® reste relativement sûr car le seul point de contamination retrouvé se situe dans un renforcement du système. Avec Tevadaptor® l'élaboration de kits à délivrer au service est simple car toutes les pièces sont standards contrairement au PhaSeal® pour lequel la taille du Protector™ dépend de la taille du flacon. PhaSeal® et Tevadaptor® seront testés prochainement par les infirmières d'hématologie afin d'évaluer la facilité d'utilisation et la sécurité de ces dispositifs à l'aide d'un questionnaire.

Poster 20

EVALUATION DES PRATIQUES DE PRESCRIPTION DE 6 MOLECULES ANTINEOPLASIQUES ONEREUSES

M. Chemin, C. Blanco, K. Bekhtari, F. Pinguet

Pharmacie, CRLC Val d'Aurelle, 208, rue des Apothicaires 34298 Montpellier Cedex 5

Introduction : En cancérologie, de nombreux médicaments sont facturés en sus de la tarification à l'activité. L'établissement s'engage, pour ces médicaments, à les utiliser conformément au contrat de bon usage. Pour les prescriptions sortant de ce cadre, le prescripteur doit argumenter sa prescription lors de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) et porter l'argumentaire au dossier du patient. Une enquête portant sur le respect du bon usage de 6 molécules (gemcitabine, paclitaxel, docetaxel, panitumumab, cetuximab, et bevacizumab) a été réalisée.

Matériel et méthodes : Les prescriptions de chimiothérapie comportant une des 6 molécules ont été analysées pendant une semaine. Le paclitaxel était encore inscrit sur la liste des médicaments hors T2A.

Les prescriptions ont été classées selon 4 critères définis par l'Institut National du Cancer: autorisation de mise sur le marché (AMM), situation scientifiquement acceptable (SSA), situation non reconnue à justifier (SAJ) ou non justifiable (SNJ).

Résultats : Au total, 170 prescriptions ont été analysées: 41% sont prescrites dans le cadre de l'AMM, 51% sont des SSA, 8% sont des SAJ et il n'y a aucune SNJ. Sur 22 prescriptions de Gemcitabine : 32% sont conformes à l'AMM, 45% sont des SSA et 23% des SAJ. Parmi les 64 prescriptions de Paclitaxel, l'AMM est respectée dans 22% des cas, 70% sont des SSA et 8% des SAJ. Sur 22 prescriptions de Docetaxel, 25% sont conformes à l'AMM et 73% sont des SSA. Pour 4 prescriptions de Panitumumab, 75% sont prescrites selon l'AMM et 25% sont des SSA. Sur 14 prescriptions de Cetuximab, 57% sont conformes à l'AMM, 36% sont des SSA et 7% des SAJ. Parmi les 33 prescriptions de Bevacizumab, l'AMM est respectée dans 70% des cas, 27% sont des SSA et 3% des SAJ. Concernant les 10 prescriptions de Paclitaxel et Bevacizumab : 70% sont conformes à l'AMM, 10% sont des SSA et 20% sont des SAJ. Une prescription associant Docetaxel et Bevacizumab est prescrite selon l'AMM. Les 14 prescriptions nécessitant une justification (SAJ) sont prescrites dans des situations particulières (absence de référentiel en cas de maladie rare). Pour 12 d'entre elles, une justification (RCP) est retrouvée dans le dossier du patient.

Discussion/conclusion : La majorité des prescriptions étudiées est conforme à l'AMM ou scientifiquement acceptable; une faible proportion est à justifier mais la plupart sont argumentées dans le dossier du patient. Cette étude a été présentée lors d'un Comité du Médicament de l'établissement. Elle a permis d'informer les prescripteurs de leurs pratiques et de les sensibiliser à l'intérêt d'argumenter leurs prescriptions afin de contribuer au respect du CBU.

Poster 21

PERTINENCE DE LA RECONSTITUTION DE LA GEMCITABINE PAR SET DE TRANSFERT ?

J. Citerne, M.P. Adam, A. Amir, Ph. Laplaige, I.Chartrin
Centre hospitalier de Vendôme, 16 rue Poterie, 41100 Vendôme

Dans notre établissement, les doses de gemcitabine à préparer sont arrondies selon le concept de « dose banding ». Elles correspondent à des multiples de 200mg permettant la reconstitution et la dilution des flacons de 1000mg et 200mg à l'aide de set de transfert exclusivement. L'objectif de l'étude est double : évaluer l'écart entre le cumul de la dose administrée au patient et celui de la dose prescrite d'une part, et chiffrer l'économie réalisée d'autre part.

Les préparations de gemcitabine reconstituées entre le 01/01/2008 et le 31/12/2010 ont été analysées. Pour chaque préparation, l'écart entre la dose théorique et la dose préparée « arrondie » a été calculé. Pour chaque journée de préparation, nous avons estimé la quantité en mg de gemcitabine qui aurait dû être jetée par manque de stabilité, si les doses théoriques avaient été préparées. Nous avons tenu compte de l'utilisation éventuelle des reliquats d'un jour à l'autre (stabilité du gemcitabine validée à 24h). Cette quantité a été convertit en coût.

Sur cette période de 3 ans, 55 patients ont reçu de la gemcitabine, pour un total de 412 prescriptions. La dose moyenne théorique de gemcitabine est de 1769mg / patient et la dose moyenne préparée est de 1754mg / patient soit un écart de 0.73%. Pour 49 patients, l'écart moyen sur l'ensemble de leurs doses préparées est inférieur à 5%. La quantité totale de gemcitabine qui aurait été jetée est de 21,8g soit une économie de près de 3000 euros.

Cette étude montre ainsi l'absence d'impact de la standardisation sur les doses administrées. Le concept de dose banding se justifie en partie par les imprécisions liées au calcul de la surface corporelle et donc à la dose théorique. Ce mode de reconstitution présente un triple avantage : limiter la contamination chimique (système clos), diminuer les risques liés à la manipulation des aiguilles, et éviter la perte de produit (gain économique et absence de déchets cytotoxiques).

Poster 22

PRESCRIPTION MEDICAMENTEUSE CHEZ LE SUJET AGE : EXEMPLE D'UNE EVALUATION DANS UN CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER

A.S. Colombier¹, L. Dick¹, A. Loison¹, O. Rigal², F. Basuyau¹, R. Varin³, M. Daouphars¹

¹Pharmacie ²Oncologie Centre Henri Becquerel, Rue d'Amiens 76000 Rouen ³CHU Charles Nicolle, rue de Germont 76000 Rouen

Introduction : La prescription médicamenteuse chez le sujet âgé est un enjeu de santé publique, par ses spécificités, avec un risque iatrogénique plus fréquent et plus grave. Afin d'apprécier la prise en charge médicamenteuse des patients âgés dans notre centre, nous avons évalué la pertinence des prescriptions et la réévaluation des traitements à 48h et à la sortie.

Matériels et méthodes : Etude prospective évaluant les prescriptions chez les patients âgés de 65 ans et plus dans les services d'hospitalisation conventionnelle en cancérologie. L'analyse utilise les règles de prescriptions proposées par l'HAS, par Laroche *et al.*, d'adaptation posologique à la fonction rénale et l'âge (Banque Claude Bernard (BCB)) ainsi que l'adaptation de la chimiothérapie anticancéreuse (SIOG International Society of Geriatric Oncology), en intégrant un score de comorbidité (Charlson).

Résultats : 67 patients inclus (15 hommes, 52 femmes, moyenne : 75 ans), 12 en hématologie, 55 en oncologie. Le nombre médian de spécialités prescrites est de 6,4 [1-15] à l'entrée, 7,9 [2-16] à 48h et 8,7 [1-16] à la sortie, avec le plus souvent des spécialités de gastro-entérologie (20%), antalgiques (17%), de neuro-psychiatrie (16%) et de cardiologie (11%). Le nombre de molécules prescrites augmente au cours de l'hospitalisation (39/67 patients) par augmentation du nombre d'antalgiques (25/39 patients) sans augmentation des antidépresseurs/anxiolytiques (26/39 patients). Des interactions médicamenteuses sont retrouvées chez 62 patients (92%) soit 170 interactions (1 à 13 par patient) mais seulement 16 de niveau 3 ou 4. 36 patients (54%) ont des médicaments déconseillés sur la liste de Laroche (surtout de neuro-psychiatrie) et tous des médicaments avec précaution d'emploi chez la personne âgée ou l'insuffisant rénal. Pour 20 patients (30%), nous retrouvons une adaptation posologique, 26 patients (39%) n'en ont pas et pour 21 patients (31%) les données de BCB sont insuffisantes pour une adaptation. Sur les 48 patients (72%) avec prescription d'anticancéreux, 4 ont une posologie adaptée, 2 non adaptée, 13 n'ont pas besoin d'adaptation et pour 29 les données ne sont pas suffisantes.

Discussion/Conclusion : Notre étude montre qu'il n'y a pas de réévaluation spécifique du traitement médicamenteux chez le sujet âgé. Pour une meilleure prise en charge de la douleur, les médecins sont souvent obligés d'aller à l'encontre des recommandations en augmentant les prescriptions des dépresseurs du SNC. Une formation et une sensibilisation insuffisantes des prescripteurs vis-à-vis des recommandations et le manque de données sur les modalités d'adaptation rendent difficile la réévaluation. Afin de pallier à ces difficultés, nous souhaitons mettre en place un guide d'aide à la réévaluation et adaptation des prescriptions chez le sujet âgé.

Poster 24

TRAVAILLER AUTREMENT ENSEMBLE : OPTIMISATION DU CHEMIN CLINIQUE DU PATIENT SOUS CHIMIOThERAPIE A L'HOPITAL DE JOUR

¹P. Cuny, ²K.Bloch, ²R.Fior, ¹A.Rieutord, ²S.Barthier ¹S. Barbault-Foucher et ^{1,2}le groupe expert.

¹Service pharmacie, hôpital Antoine Béchère, APHP, 157 rue porte de Trivaux, Clamart (92).

²Service hôpital de jour médecine, hôpital Antoine Béchère, APHP, 157 rue porte de Trivaux, Clamart (92).

Introduction : Le Chemin clinique du patient (CCP) recevant une chimiothérapie comprend de nombreuses étapes et sollicite de multiples professionnels de santé. Différents dysfonctionnements ont été notés et ont fait l'objet de démarches de résolution de problèmes avec des progrès limités. Pour les appréhender, le CCP intégrant les processus, base du Lean management est une approche organisationnelle prometteuse. L'objectif de notre projet était d'optimiser le CCP recevant une chimiothérapie à l'hôpital de jour.

Matériel et méthodes : L'outil qualité proposé est le CCP (HAS, 2006). Une méthode de méta plan a été utilisée. Sur 5 mois, des réunions jalon d'experts métier ont été programmées, entrecoupées de réunions ciblées en petit groupes. Chaque étape du parcours du patient a été mesurée dans le temps à l'aide des questionnaires s'adressant aux médecins, infirmiers, patients, pharmacie et au laboratoire d'hématologie.

Résultats : Le CCP a été construit et validé par le groupe d'experts en 2 réunions. Il comprend 37 étapes de son admission jusqu'à sa sortie et fait intervenir de nombreux interacteurs. Au total, 46 patients ont été inclus. Le délai moyen était de 106 min entre l'admission et l'administration de médicament (prémédication ou chimiothérapie). Le temps moyen entre la validation médicale de la prescription et la préparation de la première molécule de chimiothérapie était de 65 min. Dans 67% des cas, l'heure d'arrivée des patients se situait entre 8h30 et 9h30. Le délai moyen entre l'admission du patient et la prise en charge en consultation par le médecin était de 54 min. 74 % des patients avaient réalisé leurs bilans biologiques en ville la veille de leur hospitalisation. Le nombre de prescriptions anticipées par une validation la veille était de 4.3 %.

Discussion/conclusion : Ces résultats nous ont permis d'analyser factuellement l'ensemble des problématiques par une approche transversale. Nous avons pu identifier des causes et les hiérarchiser. La principale cause de dysfonctionnements retenue a été les convocations des patients aux mêmes horaires. L'objectif de 25% de validation de prescriptions la veille a été décidé par le groupe projet. Ces anticipations de prescriptions sont complétées par un appel téléphonique du patient. Une meilleure répartition de l'arrivée des patients a été mise en place afin d'éviter les pics d'activité. En novembre, à fin de la première phase, la confrontation des résultats aux objectifs fixés est programmée. Ce projet d'amélioration continue par petit pas (KAIZEN) devrait permettre à terme une meilleure affectation des ressources humaines et matérielles de l'hôpital et *in fine* de renforcer la qualité des soins.

Poster 25

INTERACTION MEDICAMENTEUSE ENTRE UNE BITHÉRAPIE ANTITUBERCULEUSE ET LE BORTEZOMIB : A PROPOS D'UN CAS.

¹P.Cuny, ¹A.Glanard, ²A.Marfaing-Koka, ³F.Boué, ¹A.Rieutord, ¹S.Barbault-Foucher.

¹Service pharmacie, hôpital Antoine Béclère, APHP, Clamart (92)

²Service hématologie, ³Service médecine interne, hôpital Antoine Béclère, APHP, Clamart (92)

Introduction Le bortezomib est indiqué dans le myélome multiple (tumeur affectant les plasmocytes de la moelle osseuse) en association chez les patients éligibles à une greffe de moelle osseuse ou en monothérapie dans les formes en progression.

Matériel et méthodes Nous rapportons un cas d'interaction médicamenteuse attendue et ses conséquences.

Résultats Fin 2007, un patient de 49 ans, est diagnostiqué d'un plasmocytome avec pic Ig G lambda. Un traitement par radiothérapie a permis une régression partielle du plasmocytome. Fin 2010, au cours de la surveillance, une progression en myélome Ig G lambda stade IIIa est constatée. Le patient est traité par dexaméthasone, bortezomib et doxorubicine liposomale pegylée. Une diminution du pic Ig G lambda (36.9 à 20.7 g/l) est mise en évidence au cours des 4 premières cures de chimiothérapie. L'isoniazide et la rifampicine sont introduits suite à une suspicion de tuberculose. Une progression du pic IgG lambda (20.7 à 22.4 g/l) conduit à l'association du lénalidomide à la chimiothérapie. La progression persistante du pic (22.4 à 25.4 g/l) a conduit à l'hypothèse d'une interaction entre rifampicine-isoniazide et le bortezomib. Le traitement antituberculeux est arrêté. Une diminution du pic Ig G lambda (25.4 à 10.4 g/l) aux cures suivantes et une régression des lésions au scanner ont confirmé cette probable interaction.

Discussion/conclusion Le bortezomib est métabolisé par les voies oxydatives via les isoenzymes CYP 3A4, 2C19 et 1A2. La rifampicine est un inducteur puissant connu du CYP 3A4. Cet effet est atteint après 3 semaines. Il n'est décrit aucune interaction médicamenteuse entre la doxorubicine liposomale pegylée et la rifampicine. Dans la base de données du Vidal®, une surveillance étroite est recommandée en cas d'association du bortezomib avec un inducteur enzymatique. Aucun cas n'a été notifié dans la base nationale de pharmacovigilance sur cette interaction. Dans la littérature, il n'a été rapporté aucun cas similaire. La rifampicine a probablement provoqué une induction du métabolisme du bortezomib entraînant une moindre efficacité de ce dernier et une élévation des Ig G lambda. Cette interaction jamais décrite dans la littérature devra à l'avenir être anticipée par tous.

Poster 26

IMPLICATION DES PREPARATEURS EN PHARMACIE DANS UN SERVICE DE SOINS ; EXPERIENCE DE LA MISE EN PLACE D UNE ARMOIRE SECURISEE

Estelle Andugar ; L Distani,C Couve,F Carlotti, J Corbi, J Barbate, N Pluja Jean, B Chanet,F Blanc
Légier, F de Crozals

Service pharmacie . Institut Sainte Catherine 1750 chemin du Lavarin 84 AVIGNON

Introduction :.....

Le rangement des armoires à pharmacie dans les services de soins est à l'origine de nombreuses déclarations d'événements indésirables. Le CREX de l'Institut sainte Catherine a décidé en 2010 de travailler à la sécurisation des armoires dans un service pilote.

Matériel et méthodes :

Le choix de l'armoire s'est porté sur un système de bacs « plein/vide » acheté en Angleterre dont la structure a été conçue artisanalement made in Provence pour s'adapter dans la salle de soins. La préparatrice en pharmacie, en collaboration avec le pharmacien a défini le référencement ainsi que les quantités à partir des consommations du service de 2010 et 2011.La dotation est validée par le médecin et le cadre infirmier du service.

Une fois l'armoire opérationnelle, le préparateur est responsable de son approvisionnement ainsi que du rangement des médicaments

Résultats :

L'implication du préparateur au sein du service de soins permet une meilleure gestion de l'armoire médicaments à savoir une diminution du nombre de références stockés ainsi que des quantités ; un meilleur contrôle des périmés, une vigilance sur le risque de mélange de dosage et de spécialités dans les bacs de rangement ainsi qu'une gestion optimisée des demandes nominatives hors dotation avec un suivi patient.

Discussion/conclusion

Avec un recul de 2 mois, le préparateur a trouvé sa place au sein de l'équipe de soins. En comprenant leur besoin, il a pu participer à l'harmonisation des pratiques.

Dans l'avenir, cette expérience pourrait être généralisée à tous les services d'hospitalisation de l'Institut grâce à l'implication d'un préparateur référent.

Poster 27

STANDARDISATION DE DOSE DU LEVOFOLINATE DE CALCIUM : PREPARATION D'UNE DOSE UNIQUE DE 370MG

B.Chanet L.Distani,F.Grégoire,V.Tourres,D.Cathala,K.Chevrot,S.Guiraud,A.Reboul,J.Corbi,S.Crestin, A.Lirante N.Pluja-Jean, F.Blanc-Légier, F.De Crozals
Institut Sainte Catherine 1750 chemin du lamarin 84082 AVIGNON

Introduction :

L'analyse des prescriptions de levofolinate de calcium (hors essais cliniques) sur le mois de Mai 2011 ainsi que l'étude de la bibliographie et des données cinétiques nous ont conduit à proposer aux médecins de standardiser la dose de levofolinate quelque soit le protocole de chimiothérapie à base de 5FU bolus et 5FU continu.

Matériel et méthodes :

Grâce à notre logiciel de prescription informatisé, nous avons recueilli les prescriptions de levofolinate des 15 premiers jours de mai 2011. Nous avons analysé sur fichier Excell les données patients notamment les surfaces corporelles, les concessions posologiques sur le bolus de 5FU ainsi que les doses de levofolinate prescrites.

Résultats :

161 prescriptions ont été analysées sur les 15 jours. La surface corporelle moyenne est de 1,73. 64 prescriptions soit 40 % avaient une concession de posologie de 100% sur le bolus de 5FU. De plus, les concessions sur le bolus de 5FU n'impliquaient jamais d'adaptation de dose du levofolinate. Les doses de levofolinate ont été classées en 4 groupes (<180mg ; 180-300mg ; 300-370mg et >370mg). 54% des prescriptions avaient une dose comprise entre 300 - 370 mg. Après validation en COMEDIMS, la dose standardisée de levofolinate choisie est de 370 mg quelque soit la surface corporelle et la dose de bolus de 5FU. S'il n'y a pas de bolus de 5FU prescrit, la prescription de levofolinate est supprimée.

Discussion/conclusion :

Depuis la mise en application en Août 2011 de cette standardisation de dose, nous fabriquons le levofolinate par campagne dans URC. Après un mois de recul, nous n'avons pas relevé auprès des cliniciens, d'événements cliniques liés à cette dose standardisée unique de levofolinate

Poster 28

IMPACT DE LA PARTICIPATION PHARMACEUTIQUE AUX REUNIONS DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE (RCP) D'HEMATOLOGIE DANS LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT EN HOSPITALISATION

Delage E, Stehle R, Tourel J, Cousin C, Favier M
Pharmacie CHU Carémeau, Place du Pr Debré 30029 Nîmes cedex 9

Introduction: La qualité de la prise en charge du patient s'appuie sur la généralisation des RCP (plan cancer 2009-2013). L'objectif de notre travail est d'évaluer l'impact de la participation du pharmacien aux RCP.

Matériel et méthodes : La population prise en compte correspond aux patients dont les dossiers sont discutés en RCP d'hématologie et bénéficiant d'une chimiothérapie en hospitalisation. En RCP, le pharmacien remplit une fiche spécifique sur laquelle des alertes pharmaceutiques (AP) permettant un suivi du traitement sont notés (adaptation de posologie ; adaptation de protocole ; traitement spécifique à prévoir ; protocole à créer dans logiciel de prescription CHIMIO; essais clinique ; métaprotocole ex : traitement d'attaque puis traitement d'entretien). Cette fiche est utilisée pour l'analyse de la prescription. L'impact pharmaceutique a été apprécié par 2 paramètres : le nombre d'AP notées en RCP et le nombre d'interventions pharmaceutiques (IP) nécessaires en vu de faire respecter l'avis de la RCP.

Résultats : L'évaluation a été menée sur une période de 3 mois (décembre 2010 à février 2011). L'effectif obtenu est de 29 avis de RCP retenus. Seize dossiers sur 29 (soit 55%) ont présentés au moins une AP, pour un total de 21 AP : 2 AP pour traitement spécifique à prévoir, 2 AP pour protocole à créer dans le logiciel, 7 AP concernent la surveillance des enchainements de protocole, 4 AP concernent le traitement du patient en lien avec un essai clinique, 6 AP concernent l'adaptation du schéma thérapeutique.

Dans 6 cas sur 29 (soit 20.6%) une IP pour non respect de l'avis de RCP est recensée : 2 IP pour erreur d'inclusion ; IP acceptées avec nouvelles inclusions réalisées par le prescripteur ; 2 IP pour non respect de la prise en charge décidée en RCP ; IP refusées avec situation justifiée par le prescripteur et validé lors d'une nouvelle RCP ; 2 IP pour non inclusion dans le méta-protocole existant ; IP refusées car les prescripteurs n'ont pas voulu ré-inclure (traitement conforme à la décision de la RCP).

Discussion/conclusion : Ces résultats montrent que la présence du pharmacien aux RCP optimise la prise en charge du patient. En effet, les AP, présentes dans 1 cas sur 2, permettent d'améliorer le suivi du traitement d'une part, avant l'inclusion (gestion et approvisionnement des produits et création de protocole) et d'autre part, de l'inclusion jusqu'à la fin de la prise en charge établit en RCP (nature du protocole ; enchainement des protocoles ; adaptation des posologies). De plus dans 1 cas sur 3, les IP complémentaires peuvent être considérées comme majeures (erreur d'inclusion).

Poster 29

VALIDATION DES MANIPULATEURS : MISE EN PLACE D'UN TEST DE REMPLISSAGE ASEPTIQUE COUPLE A LA FLUORESCÉINE DANS UNE UNITE DE RECONSTITUTION DES CYTOTOXIQUES

M.DESOIL, A. FOUERE, MA. LESTER, L.JAUAUDIN.

Secteur Production – Pôle Pharmaceutique -CHU Rennes- 2 avenue Henri Le Guilloux-35000 Rennes

Introduction : Le Test de Remplissage Aseptique (TRA) est un outil de validation du processus de préparation aseptique des chimiothérapies anticancéreuses. Afin de mettre en évidence la production de contaminations chimiques pendant la préparation de cytotoxiques, la fluorescéine pourrait y être couplée. Le cytotoxique serait alors remplacé par la fluorescéine, et sa propriété de fluorescence utilisée comme marqueur. Le but de notre étude est de mettre au point un TRA couplé à la fluorescéine afin d'optimiser le test de validation de processus, tout en permettant une évaluation pratique des manipulateurs.

Matériel et méthodes : KLERKIT®, Shield Medicare, Fluorescéine sodique 10%®, Novartis, Lampe à lumière UV 254 nm, Leuchtturm. Pour développer une méthode de validation des manipulateurs utilisant le TRA couplé à la fluorescéine, nous nous sommes basé sur les travaux de Harrison *et al*, et Favier *et al*. Nous avons rédigé une grille d'évaluation avec des points clés éliminatoires. La notation des différentes étapes se faisait de la manière suivante : 2 points pour une réalisation parfaite, 1 point en cas de réalisation avec difficulté, 0 point en cas d'erreur de manipulation. Sept manipulateurs ont été évalués à un mois d'intervalle (E1 et E2) : l'évaluation consistait en l'utilisation d'une solution de fluorescéine aqueuse à 10mg/ml avec le TRA, tout en mimant la réalisation de plusieurs préparations de cytotoxiques. Chaque évaluation était limitée à 20 min et 5 min supplémentaires étaient nécessaires pour détecter la fluorescence grâce à une lampe UV. En cas de note supérieure à la moyenne, le manipulateur était validé sous réserve de revoir les points réalisés avec difficulté, tandis qu'en cas de note inférieure à la moyenne, la personne n'était pas validée avec obligation de suivre une nouvelle formation avant d'être à nouveau évaluée.

Résultats : Nous avons observé une amélioration du score moyen de 4% entre E1 et E2 (passage de 66 à 70%), traduisant un meilleur suivi des procédures de travail. Seul un manipulateur n'a pas été validé (E1).

Discussion/Conclusion : Lorsque l'on regarde la localisation des projections, le champ et les gants sont les endroits les plus contaminés, d'où importance d'en changer régulièrement. Lors de E1, seulement deux manipulateurs n'ont pas généré de projections, et ce nombre passe à un seul manipulateur lors de E2. Dans 100% des cas, la contamination a eu lieu suite à la manipulation de l'ampoule de fluorescéine. Il est donc logique de proscrire toute utilisation de cytotoxiques conditionnés en ampoules. Des traces de fluorescéine ont également été retrouvées au niveau du site d'injection des flacons. Notre méthode de validation du personnel associant le TRA à la fluorescéine est simple et rapide à réaliser et à mettre en place. Elle apparaît comme un outil d'amélioration des procédures de manipulation et peut être généralisée à l'ensemble des manipulateurs. Tous sont susceptibles de générer des projections : cette étude nous a permis de déterminer les gestes les plus à risque et de corriger rapidement certaines erreurs de manipulation. Il est cependant important de continuer à rappeler les règles de bonne manipulation et d'encourager la manipulation à blanc et répétition des gestes de bonne manipulation. Cette méthode nous permet de réaliser la validation initiale et périodique des manipulateurs.

Poster 30

VALIDATION DES MANIPULATEURS : MISE EN PLACE D'UN TEST DE REMPLISSAGE ASEPTIQUE COUPLE A LA FLUORESCÉINE DANS UNE UNITE DE RECONSTITUTION DES CYTOTOXIQUES

M.DESOIL, A. FOUERE, MA. LESTER, L.JAVAUDIN.

Secteur Production – Pôle Pharmaceutique -CHU Rennes- 2 avenue Henri Le Guilloux-35000 Rennes

Introduction : Le Test de Remplissage Aseptique (TRA) est un outil de validation du processus de préparation aseptique des chimiothérapies anticancéreuses. Afin de mettre en évidence la production de contaminations chimiques pendant la préparation de cytotoxiques, la fluorescéine pourrait y être couplée. Le cytotoxique serait alors remplacé par la fluorescéine, et sa propriété de fluorescence utilisée comme marqueur. Le but de notre étude est de mettre au point un TRA couplé à la fluorescéine afin d'optimiser le test de validation de processus, tout en permettant une évaluation pratique des manipulateurs.

Matériel et méthodes : KLERKIT®, Shield Medicare, Fluorescéine sodique 10%®, Novartis, Lampe à lumière UV 254 nm, Leuchtturm. Pour développer une méthode de validation des manipulateurs utilisant le TRA couplé à la fluorescéine, nous nous sommes basé sur les travaux de Harrison *et al*, et Favier *et al*. Nous avons rédigé une grille d'évaluation avec des points clés éliminatoires. La notation des différentes étapes se faisait de la manière suivante : 2 points pour une réalisation parfaite, 1 point en cas de réalisation avec difficulté, 0 point en cas d'erreur de manipulation. Sept manipulateurs ont été évalués à un mois d'intervalle (E1 et E2) : l'évaluation consistait en l'utilisation d'une solution de fluorescéine aqueuse à 10mg/ml avec le TRA, tout en mimant la réalisation de plusieurs préparations de cytotoxiques. Chaque évaluation était limitée à 20 min et 5 min supplémentaires étaient nécessaires pour détecter la fluorescence grâce à une lampe UV. En cas de note supérieure à la moyenne, le manipulateur était validé sous réserve de revoir les points réalisés avec difficulté, tandis qu'en cas de note inférieure à la moyenne, la personne n'était pas validée avec obligation de suivre une nouvelle formation avant d'être à nouveau évaluée.

Résultats : Nous avons observé une amélioration du score moyen de 4% entre E1 et E2 (passage de 66 à 70%), traduisant un meilleur suivi des procédures de travail. Seul un manipulateur n'a pas été validé (E1).

Discussion/Conclusion : Lorsque l'on regarde la localisation des projections, le champ et les gants sont les endroits les plus contaminés, d'où importance d'en changer régulièrement. Lors de E1, seulement deux manipulateurs n'ont pas généré de projections, et ce nombre passe à un seul manipulateur lors de E2. Dans 100% des cas, la contamination a eu lieu suite à la manipulation de l'ampoule de fluorescéine. Il est donc logique de proscrire toute utilisation de cytotoxiques conditionnés en ampoules. Des traces de fluorescéine ont également été retrouvées au niveau du site d'injection des flacons. Notre méthode de validation du personnel associant le TRA à la fluorescéine est simple et rapide à réaliser et à mettre en place. Elle apparaît comme un outil d'amélioration des procédures de manipulation et peut être généralisée à l'ensemble des manipulateurs. Tous sont susceptibles de générer des projections : cette étude nous a permis de déterminer les gestes les plus à risque et de corriger rapidement certaines erreurs de manipulation. Il est cependant important de continuer à rappeler les règles de bonne manipulation et d'encourager la manipulation à blanc et répétition des gestes de bonne manipulation. Cette méthode nous permet de réaliser la validation initiale et périodique des manipulateurs.

Poster 31

PREVENTION ET TRAITEMENT DE L'ANEMIE ET/OU DE LA CARENCE MARTIALE CHEZ L'ADULTE SOUMIS A UNE CHIMIOETHERAPIE : EXPERIENCE D'UN CRLCC

C. Devys, D. Cornuault-Foubert, R. Delva, P. Leynia de la Jarrige

CRLCC ICO site Paul PAPIN, 2 rue Moll, 49933 Angers Cedex

Les agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) ont montré leur efficacité dans le traitement de l'anémie en cancérologie et en sont le principal traitement. Néanmoins, 30% des patients recevant un ASE ne montrent pas de réponse significative en terme d'élévation du taux d'hémoglobine. Cette résistance au traitement peut s'expliquer par une insuffisance martiale fonctionnelle et peut être levée par un apport ferreux intraveineux.

En l'absence actuelle de schéma thérapeutique standard concernant l'association fer IV et ASE, nous présentons notre protocole de prévention et de traitement de l'anémie (accompagnée ou non de carence martiale) en cours de chimiothérapie (adjuvante ou métastatique), basé sur les dernières études d'Auerbach, Pedrazzoli et Bastit. L'anémie est ici définie par un taux d'Hb < 11 g/dL et la carence martiale chez ces patients atteints de cancer est définie par le taux de deux témoins des réserves martiales : ferritinémie < 300 µg/mL et coefficient de saturation de la transferrine (CST) < 20%. Le taux cible d'Hb est de 12 g/dL.

1) Protocole de chimiothérapie avec sels de platine : Le bilan martial initial est systématique (ferritinémie, CST) et NFS dès le premier cycle. Quatre situations sont possibles : a) pas de carence martiale = pas de traitement ; b) carence martiale sans anémie = supplémentation en fer injectable ; c) anémie sans carence martiale = ASE plus fer injectable d) anémie et carence martiale = ASE plus fer injectable. Lorsque la dose totale de fer injecté atteint 2 g (dans les cas b et d), le bilan martial est réalisé à J1 d'un nouveau cycle de chimiothérapie pour décider de la poursuite du traitement ou de son arrêt. Si CST >45% et ferritine >1000 µg/mL, décision d'arrêt ; sinon, une supplémentation de 1g de fer IV est réalisée avant un nouveau bilan.

2) Protocole de chimiothérapie sans sel de platine : Le bilan martial n'est pas systématique. Il est réalisé seulement s'il existe une anémie initiale ou en cours de traitement. Deux situations sont alors possibles : a) anémie sans carence martiale = ASE plus fer injectable ; b) anémie avec carence martiale : ASE plus fer injectable avec bilan martial après injection totale de 2 g de fer ; Si CST >45% et ferritine >1000 µg/mL, décision d'arrêt ; sinon, une supplémentation de 1 g de fer IV est réalisée avant un nouveau bilan.

Une observation de l'évolution de l'anémie et de la charge martiale des patients est en cours.

Poster 32

ENQUETE DE PRATIQUES SUR LE BON USAGE DU DISPOSITIF D'ADMINISTRATION PCHIMX® POUR LES PREPARATIONS CYTOTOXIQUES.

G. Diebold, A. Brutel, S. Bauler, N. Chaussinant, C. Derharoutunian, A. Gadot, M. Hellot-Guersing, C. Jarre, R. Roubille, H. Galtier.

Service Pharmacie, Centre Hospitalier Lucien Hussenl, Mont-Salomon, BP 127, 38209 Vienne cedex.

Introduction : Dans une démarche de sécurisation de l'administration des chimiothérapies anticancéreuses, le service pharmaceutique fabrique des poches de cytotoxiques prêtes à l'emploi, connectées à un prolongateur en «Y» PCHIMX® pour le branchement d'un solvant de purge et de rinçage. Ce dispositif médical (DM) est utilisé depuis juin 2011. Une Evaluation des Pratiques Professionnelles (EPP) du PCHIMX® par le personnel infirmier est organisée en septembre 2011.

Matériels et méthodes : Une étude observationnelle de 15 jours est effectuée par le personnel pharmaceutique (préparateur, interne ou pharmacien) dans trois services de soins (pneumologie, gastroentérologie et unité de médecine de jour). L'EPP comporte :

- une observation directe de l'administration et du rinçage du cytotoxique à l'aide d'une grille de 13 critères,
- un questionnaire sur l'intérêt de l'utilisation du PCHIMX®.

Résultats : Les résultats globaux portent sur l'observation de 30 perfusions. Les premiers résultats montrent que la conformité des critères pour l'administration et le rinçage est respectivement de 92% et 39%. Pour l'étape d'administration, la purge du perfuseur est bien acquise, en revanche le choix du solvant n'est pas conforme (NaCl 0,9% en systématique). Pour l'étape de rinçage, le clamp de la ligne du cytotoxique est fermé à la fin de la perfusion et seul le rinçage du perfuseur est effectué, ce qui ne permet pas l'administration de la dose totale de cytotoxique au patient. Le questionnaire a rapporté une appréciation globalement satisfaisante du PCHIMX®, excepté le fait que la ligne de perfusion se désamorçe lorsque la chambre compte-gouttes n'est pas remplie au $\frac{3}{4}$ lors de la purge.

Discussion/conclusion : Le bon usage du PCHIMX® n'est pas acquis dans la totalité des étapes. Bien qu'une démonstration ait été effectuée lors de la mise en place du DM, le manque d'information a été notifié, notamment par le nouveau personnel. La non-conformité de certains points clefs nuit à la bonne qualité de l'administration pour le patient (la totalité de la dose n'est pas systématiquement administrée et le choix du solvant de purge et de rinçage est parfois incompatible avec le cytotoxique). Cependant, les étapes de sécurisation des manipulations pour le personnel infirmier sont maîtrisées et confortent le choix du PCHIMX® comme DM sécuritaire. Les résultats seront présentés aux IDE, accompagnés de la diffusion de recommandations de bonnes pratiques d'utilisation des PCHIMX®.

Poster 33

EFFICACITE ET INNOCUITE DU BEVACIZUMAB DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN METASTATIQUE HER NEGATIF : EXPERIENCE DE L'INO

J. Durand, F. Martin, ... N.Majid, S.Boutayeb, H.Mrabti, H. Errihani
Service d'oncologie medicale ,INO Rabat ...MAROC.

Introduction : le cancer du sein constitue un problème de santé public au Maroc. le Bevacizumab est l'antiangiogénique le plus avancé en développement dans le cancer du sein métastatique HER négatif.

L'objectif de notre étude est d'analyser les données épidémiologiques et cliniques ainsi que d'étudier les résultats thérapeutiques du Bévacicumab dans cette indication en terme d'efficacité et d'innocuité.

Matériel et méthodes : Etude rétrospective portant sur 20 cas de cancer du sein métastatique HER négatif traité par Bevacizumab colligés à l'INO entre 2009 et 2010

Résultats : Il s'agit de 20 femmes dont l'âge moyen est de 55ans toutes HER négatif avec 40% RH (-) et 60% RH(+). Toutes les patientes ont reçu le Bevacizumab en première ligne associée au Paclitaxel dans 35%, au docetaxel dans 45% et à la capecitabine dans 20% des cas. Le nombre de cures varie entre 3et 22 cures et généralement le Bevacizumab était bien toléré avec un seule cas d'HTA

Discussion et conclusion :

le bevacizumab (Avastin) est l'antiangiogénique le plus avancé en développement dans le cancer du sein métastatique, avec trois essais de phase III en première ligne métastatique. Après l'essai E2100, les essais AVADO et RIBBON1 se sont révélés positifs en terme de temps jusqu'à progression et de taux de réponse objective sans aucun avantage en survie globale.

Mais Le 16 décembre dernier, la FDA américaine a recommandé que soit retirée l'indication de ce médicament en association avec le paclitaxel dans le traitement du cancer du sein métastatique. Pour sa part et dans le même temps, l'agence européenne du médicament (EMA) décidait de maintenir cette indication.

VECTIBIX[®] ET REFERENTIELS DE BON USAGE : RESPECT ET LIMITES

N. Etienne-Selloum, E. Petit-Jean, D. Exinger et D. Prebay

Centre de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss, 3, rue de la Porte de l'Hôpital, 67000 Strasbourg

Introduction : le panitumumab, VECTIBIX[®], est le second anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) indiqué actuellement en monothérapie pour le traitement des patients atteints de cancer colorectal métastatique présentant le gène KRAS sauvage après échec des protocoles de chimiothérapie standard.

Matériel et méthodes : l'ensemble des prescriptions de panitumumab, hors essai clinique, réalisées entre le 1^{er} janvier et le 30 juin 2011 au Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss à Strasbourg, ont été analysées. Il s'agissait de déterminer si les prescriptions de panitumumab étaient en accord avec les recommandations de bon usage (RBU) éditées par l'INCa (Cancer Digestif, Mars 2011).

Résultats : pendant la période d'étude, 17 patients ont été traités par panitumumab. Il s'agissait d'un traitement de seconde intention et le plus souvent après une progression sous les protocoles FOLFOX (53%) ou FOLFIRI (35%) +/- bevacizumab (53%). Dans 82% des cas, on note une utilisation conforme aux RBU et à l'AMM du panitumumab. Chez ces patients, l'absence de mutation dans le gène KRAS a été déterminée préalablement mais cette information n'est disponible que dans le dossier papier des patients (87%), voire absente (13%) lorsque les patients ont été traités précédemment dans un autre Centre Hospitalier. Dans 18% des cas (3 patients), on retrouve une utilisation non conforme aux RBU. Deux de ces patients présentent un cancer de l'amygdale, pour lesquels un précédent traitement adjuvant par cetuximab (ERBITUX[®]), a entraîné une réaction allergique majeure (choc anaphylactique). Le remplacement par panitumumab chez ces 2 patients reste peu documenté. Le dernier patient est un cas particulier, car il présente une mutation « minoritaire » dans le gène KRAS (moins de 5% des cellules cancéreuses présentes dans l'échantillon tumoral portent cette mutation). De façon générale, le traitement par panitumumab est bien toléré et les principaux effets indésirables liés à son utilisation sont une toxicité cutanée, de la fatigue, des douleurs et des œdèmes. Un tiers des patients de cette étude sont décédés au cours du 1^{er} semestre 2011 et 47% ont interrompu leur traitement le plus souvent en raison d'une progression de la maladie.

Discussion/Conclusion : cette étude révèle que la majorité des prescriptions de panitumumab sont conformes aux RBU éditées par l'INCa. Cependant, les informations nécessaires à cette validation sont peu accessibles, notamment dans le dossier informatique du patient. Il serait souhaitable à l'avenir d'ajouter les résultats de génotypage et/ou phénotypage (dont le nombre est amené à augmenter) dans le dossier informatique des patients. De même, la documentation relative aux utilisations hors AMM pourrait être améliorée. Enfin, le cas des mutations minoritaires révèle les limites du diagnostic moléculaire pour la prise en charge personnalisée des patients.

Poster 35

ETUDE DE LA FAISABILITE D'UNE STERILISATION DE SURFACE DES GANTS NEOPRENE PAR VAPORISATION D'UN MELANGE D'ACIDE ACETIQUE/PERACETIQUE/PEROXYDE D'HYDROGENE.

R. Faure, V.Bertholle, M.Perraud, V.Breant, G.Aulagner

Unité de Reconstitution des Cytotoxiques – Groupement Hospitalier Est – Hospices Civils de Lyon – 59 boulevard Pinel 69677 Bron Cedex.

Introduction : L'isolateur de l'Unité de Reconstitution des Cytotoxiques du Groupement Hospitalier Est est équipé de manchettes avec gants néoprène 4/10. Actuellement ces gants sont stérilisés à l'autoclave (134°C, 18min) mais nous observons une altération des gants. Nous avons donc voulu tester une stérilisation de surface des gants dans le sas de biodécontamination par vaporisation d'un mélange acide acétique, acide peracétique et peroxyde d'hydrogène (SOPROPER®). Matériel et méthodes : Les gants sont suspendus par un crochet dans le sas d'entrée et stérilisés par vaporisation d'une solution de SOPROPER®. Pour valider ce procédé, nous avons utilisé deux méthodes : 1) utilisation d'indicateurs biologiques (*Bacillus atrophaeus*) avec une bandelette placée à l'intérieur de chaque doigt de gant (2 gants) et 2) mise en immersion des gants dans du bouillon de culture trypticase soja à l'issue de la stérilisation (10 gants ayant subi 1 cycle et 10 autres avec 1 cycle à l'endroit et 1 à l'envers). Pour chaque méthode un témoin négatif et un témoin positif ont été réalisés.

Résultats : 1) Aucun des indicateurs biologiques n'a été inactivé par la stérilisation en suivant le mode d'emploi décrit par le fournisseur (bandelette dans un papier glassine), ni après ouverture de l'enveloppe (à l'exception du témoin négatif). 2) Après 2 cycles de stérilisation (n=10) aucun des bouillons de culture n'a révélé la présence de germes. Sur une 2^{ème} série de gants n'ayant subi qu'un seul cycle de stérilisation (sans retourner les gants, n=10), 1 bouillon s'est révélé positif. Discussion : L'utilisation d'indicateurs biologiques n'est pas adaptée pour ce procédé de stérilisation. L'agent stérilisant ne traverse pas l'enveloppe de glassine, ce qui oblige à déconditionner ces indicateurs. De plus, ces bandelettes déposées au fond des doigts ont un effet de barrière mécanique bloquant l'action de l'acide. C'est pourquoi nous avons testé l'immersion des gants dans du milieu de culture après stérilisation. La pénétration de l'agent stérilisant est insuffisante pour assurer la stérilisation jusqu'au bout des doigts sans avoir à retourner les gants. Conclusion : La stérilisation de surface des gants néoprène non posés par vaporisation de SOPROPER® peut être appliquée après deux cycles de stérilisation avec retournement des gants et sans rupture de la stérilisation entre les deux cycles. Nous ne recommandons pas l'utilisation des indicateurs biologiques protégés par une enveloppe de glassine pour la validation des cycles de stérilisation par vaporisation d'acide peracétique en isotechnie, car le déconditionnement modifie la résistances des spores et par conséquent la valeur D. La validation paramétrique des cycles reste indispensable.

Poster 36

PLACE DU PHARMACIEN HOSPITALIER DANS UN DISPOSITIF D'EDUCATION THERAPEUTIQUE SUR LES TRAITEMENTS ANTICANCEREUX PER OS : RETOUR D'EXPERIENCE

W. Tourid¹, C. Yildiz¹, M. Ferry¹, P. Brunel², F. Fauvelle¹

¹ : Service Pharmacie, GHI Le Raincy-Montfermeil, 93370 Montfermeil

² : Service Oncologie-Hématologie, GHI Le Raincy-Montfermeil, 93370 Montfermeil

Introduction : Une consultation pharmaceutique destinée aux patients recevant un traitement anticancéreux par voie orale est proposée dans notre établissement depuis février 2010. Elle vise à s'assurer de la bonne compréhension du traitement par le patient, à renforcer son implication dans le suivi clinique et biologique, mais aussi à détecter des anomalies de prescription ou des éléments importants à rapporter au médecin référent. Nous présentons ici la démarche entreprise et les enseignements à tirer après plus d'un an d'expérience.

Matériels et méthodes : La période étudiée couvre plus de 17 mois (du 02/02/10 au 06/09/11). Le bilan est dressé à partir des fiches d'entretien pharmaceutique annotées lors des consultations et des compte-rendus rédigés et adressés aux médecins référents. Les dossiers patients sont complétés par le recueil de toutes les informations échangées avec les patients après les consultations (visites, appels téléphoniques), ainsi que des questionnaires d'évaluation remis en fin de consultation.

Discussion : 43 patients ont bénéficié de ce dispositif (22 hommes, 21 femmes, âge médian 64,9 ans, de 43 à 84 ans), accompagnés d'un conjoint ou d'un proche dans 24/43 cas, pour une durée moyenne d'entretien de 42,9 minutes (20-55). Les domaines thérapeutiques concernés sont principalement les cancers digestifs (27), mais aussi gynécologiques (7), bronchiques (4), hématologiques (2), neurologiques (2) et ORL (1). Le traitement le plus fréquemment présenté est de loin le Xeloda[®] (30 cas), devant le Tarceva[®] (5 cas), le Glivec[®] et le Témodal[®] (2 cas). Les thérapies ciblées sont encore insuffisamment représentées (8 cas, contre 35 cytotoxiques). Dans 37/43 cas, des faits importants ont été relevés et certains rapportés au médecin (dont interactions médicamenteuses = 9, erreurs de posologie = 5, posologie mal comprise = 3, absence d'ordonnance pour le suivi biologique = 1). 13/43 patients nous ont ensuite rencontré ou contacté pour des avis sur la surveillance biologique (12 avis) ou sur la gestion des effets secondaires (16 avis).

Conclusion : Ces entretiens ont permis de renforcer l'implication des patients dans le projet thérapeutique, la collaboration avec les médecins référents, mais aussi d'orienter certains patients vers d'autres consultations appropriées (dermatologue, diététicien, psycho-oncologue). Le dispositif pourrait être étendu à d'autres domaines thérapeutiques comme l'hormonothérapie, mais la valorisation financière des consultations reste une problématique à résoudre.

Poster 37

EVALUATION DE LA PERTINENCE DU TEST DE REMPLISSAGE ASEPTIQUE POUR VALIDER LE PROCEDE DE RECONSTITUTION DES CHIMIOETHERAPIES ANTICANCEREUSES INJECTABLES

A. Fouéré¹, M-A. Lester¹, L. Javaudin¹

¹Unité de reconstitution des cytotoxiques, Secteur Production, Pôle Pharmacie. Hôpital Pontchaillou, 2 rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes Cedex 9

Le Test de Remplissage Aseptique (TRA) simule les différentes phases d'un procédé de préparation aseptique avec un milieu de culture afin de mettre en évidence le risque potentiel de produire des unités non stériles. Suite aux recommandations de validation des procédés de préparations aseptiques publiées par l'AFSSAPS¹ et les PIC'S², un TRA a été mis en place pour valider le procédé de reconstitution des chimiothérapies anticancéreuses. Or depuis 2009, 42 TRA ont été réalisés et aucun ne s'est révélé positif y compris ceux réalisés en condition de préparation dégradée. La reconstitution d'une chimiothérapie présentant un risque faible de contamination bactériologique, nous avons donc souhaité évaluer la pertinence du TRA.

Deux sites susceptibles d'être contaminés dans des conditions de préparation habituelles (le gant et le septum d'un flacon) ont été faiblement contaminés afin d'évaluer la sensibilité bactériologique du test. Dix TRA ont été réalisés à partir de Klerkit® dans des conditions de manipulation identiques sous hotte à flux laminaire. Toutes les étapes du protocole ont été respectées : 3 flacons (A, B et F), 5 seringues, 1 poche finale et 1 flacon bouillon ont été préparés pour chaque TRA. La contamination équivalait à 10 uL d'Escherichia Coli à 4.10⁵ UFC/ml. Cinq TRA ont été réalisés après contamination de l'index du gant gauche en contact avec les éléments et 5 TRA après contamination du septum du flacon F.

Après lecture des résultats à J14, la contamination des 2 sites a donné des résultats très nuancés. Aucun élément du TRA n'a révélé une contamination bactérienne après préparation avec l'index contaminé du gant gauche. En revanche, la contamination du septum du flacon F a provoqué la pousse bactérienne sur 80% des poches (4/5), et si on distingue les différents éléments (flacons, seringues et poches), 87% ont été contaminés. Enfin si on considère l'ensemble des 10 TRA, 43% des éléments ont été contaminés.

Ces résultats imposent de différencier les sites en contact direct avec la préparation de ceux qui ne le sont pas comme les gants ou le champ qui malgré une contamination, peuvent ne pas entraîner la contamination de la préparation. Le test de remplissage aseptique est un témoin du procédé aseptique, il n'est pas suffisant pour valider en totalité le procédé aseptique et doit être complété par des prélèvements d'environnement pour assurer sa fiabilité.

¹ Bonnes Pratiques de Préparation, AFSSAPS 03/12/2007

² PIC'S Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments, PIC'S October 2008

Poster 38

L'ACETATE D'ABIRATERONE : EVALUATION DE L'EFFICACITE ET DE LA TOLERANCE D'UN NOUVEAU MEDICAMENT DANS LE CANCER METASTATIQUE DE LA PROSTATE

A. FUSS, V. GRAFF, F. COUTURIER

Service Pharmacie/Stérilisation, Groupe Hospitalier Saint-Vincent, Clinique Sainte-Anne, 182 route de la Wantzenau, 67085 Strasbourg Cedex

Introduction : L'acétate d'abiratéron est un inhibiteur du cytochrome P17 entraînant la diminution de la biosynthèse des androgènes. Il est indiqué en association à la prednisone ou la prednisolone dans le cancer métastatique de la prostate résistant à la castration après échec du docétaxel. L'objectif de notre étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement par abiratéron à 3 mois des patients suivis par les oncologues de la clinique.

Matériel et méthodes : Sont inclus dans notre étude les patients atteints de cancer de la prostate hormonorésistant pré-traités par docétaxel et ayant obtenu une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de l'abiratéron entre janvier et juin 2011. Le critère principal d'évaluation est l'efficacité à 3 mois définie par le nombre de patients ayant une diminution de 50% de la valeur initiale du PSA (Prostate Specific Antigen). Les critères secondaires sont le temps de progression du PSA (augmentation de 25% de sa valeur initiale), le nombre de patients pour lesquels la valeur du PSA a diminué de 30% ou 90% en 3 mois et la tolérance à l'abiratéron grâce au recueil des effets indésirables. L'analyse est réalisée en intention de traiter.

Résultats : 34 patients ont obtenu une ATU de l'abiratéron, parmi lesquels 15 ont bénéficié d'un suivi sur 3 mois ; 14 ont arrêté le traitement avant la période de suivi en raison de décès, progression de la maladie, pathologies associées nécessitant une pause thérapeutique ou toxicité ; 3 patients sont perdus de vue. Deux patients terminent les 3 mois de suivi début octobre. Le PSA a diminué de 50% en 3 mois chez 6 patients (18%). La PSA de 2 patients (6%) a diminué de 30%, de 90% pour 2 autres patients (6%) et est resté stable pour 1 patient (3%). Le temps de progression moyen du PSA est de 4,3 semaines. Les principaux effets indésirables relevés sont ceux décrits dans le résumé des caractéristiques du produit (hypokaliémie (grades I et IV), oedèmes des membres inférieurs (grades I et II), hypertension artérielle (grades II et IV) et infection urinaire), auxquels s'ajoutent d'autres effets rapportés dans la littérature : nausées, vomissements, asthénie, diarrhées, déshydratation, dénutrition, crampes abdominales...

Discussion/conclusion : Le taux de patients avec une diminution du PSA de 50% à 3 mois (18%) est inférieur à ceux retrouvés à 12,8 mois dans l'étude de phase III (29%) et à 3 mois dans l'étude de phase II (51%). Ce résultat peut être lié au moins bon état général de nos patients et aux critères de sélection moins restrictifs (nombre de lignes de traitement antérieur...). L'acétate d'abiratéron représente néanmoins une alternative thérapeutique chez les patients en échec au docétaxel, avec une tolérance satisfaisante.

Poster 39

EVALUATION DU COUT DE PRODUCTION DES PREPARATIONS D'ANTICANCEREUX

A. FUSS, V. GRAFF, F. COUTURIER

Service Pharmacie/Stérilisation, Groupe Hospitalier Saint-Vincent, Clinique Sainte-Anne, 182 route de la Wantzenau, 67085 Strasbourg Cedex

Introduction : L'objectif de l'étude est de calculer le coût global de fabrication d'une préparation d'anticancéreux, hors principe actif, réalisée au sein de l'unité de préparation des cytotoxiques de la clinique Sainte-Anne. Ceci permet d'une part de valoriser l'acte pharmaceutique et d'autre part, d'avoir une connaissance précise des coûts de production dans un contexte de regroupement d'activités, d'éventuelles sous-traitances ou d'hospitalisations à domicile.

Matériel et méthodes : Le coût de fabrication est calculé en établissant deux forfaits : un forfait standard pour les préparations en seringues, diffuseurs ou poches (sans perfuseurs) et un autre pour la doxorubicine liposomale pégylée (Myocet®), préparation se faisant hors isolateur à l'aide du dispositif de transfert en système clos Phaseal®. Cinq postes de dépenses sont pris en compte : le matériel, le personnel, la maintenance, les amortissements et les charges induites. Les forfaits sont chiffrés à partir des frais calculés sur l'année 2010 et rapportés au nombre de préparations réalisées soit 20 626.

Résultats : Le forfait standard hors coût du principe actif est égal à 22,26€ (coût année 2010). Les différents postes de dépenses sont répartis de la manière suivante : 13,93€ (62%) pour le personnel, 3,03€ (14%) pour le matériel, 2,83€ (13%) pour l'amortissement, 1,55€ (7%) pour la maintenance et 0,92€ (4%) pour les charges induites. Concernant la préparation du Myocet®, le forfait s'élève à 55,96€ : seul le coût du matériel varie, il représente 65% des dépenses (36,73€) et le poste personnel ne représente plus que 25% du coût total.

Discussion/conclusion : Notre évaluation s'est efforcée d'être la plus exhaustive possible en prenant en compte non seulement les éléments directement liés à la préparation des cytotoxiques elle-même (matériel, personnel, amortissement des isolateurs...) mais également les coûts indirects (consommation d'électricité, assurances, gestion des déchets...). La valeur de notre forfait standard s'approche des coûts rapportés dans la littérature (entre 19,27€ et 34,25€) mais la comparaison est difficile car les méthodologies des études sont très variables et ne prennent pas en compte les mêmes postes de dépenses et les mêmes éléments au sein de ces postes. Pour connaître le coût total de production d'une préparation donnée, il convient cependant d'ajouter le prix de la spécialité pharmaceutique. Le recours à ces forfaits permet une estimation rapide du coût d'une préparation ; ceux-ci doivent néanmoins être actualisés annuellement afin de prendre en compte les variations des tarifs (matériel, consommables...).

Poster 40

MISE EN PLACE DE CONSULTATIONS PHARMACEUTIQUES DANS UN SERVICE D'ONCOPEDIATRIE

P. Garrigue¹, E. Milano-Bausset¹, B. Pourroy¹, N. André², L. Gauthier-Villano¹, P. Pisano¹

¹Oncopharma, ²Service d'Oncopédiatrie, Hôpital Timone Enfants, 264 Rue St Pierre, 13005 Marseille

Introduction : De nombreuses chimiothérapies (CT) par voie orale sont disponibles pour les adultes ; bien plus rares sont celles qui peuvent être administrées aux jeunes enfants. Cette problématique conduit parfois à l'utilisation d'un médicament injectable pour la voie orale. En effet, comme de nombreux protocoles le suggèrent, cette méthode représente souvent le seul moyen de prendre charge des pathologies avancées en oncopédiatrie. Depuis mai 2010, notre unité de reconstitution centralisée prépare les CT pour le secteur pédiatrique, et a ainsi été conduite à réaliser de telles préparations. Ceci a néanmoins soulevé un certain nombre de questions, au regard des stabilités physique et chimique dans différents diluants atypiques (par exemple les jus de fruits), comme au niveau des sécurités d'emploi et de l'observance en ambulatoire.

Matériel et méthodes : Ainsi, nous avons mis en place des consultations pharmaceutiques dans notre hôpital pour aider les patients et leurs parents à mieux gérer leur traitement. Ces consultations impliquent systématiquement le patient, au moins un de ses parents, un médecin du service, et un pharmacien de notre unité. Ces séances consistent en un rappel des sécurités de manipulation, de conseils spécifiques au conditionnement du médicament, à sa stabilité, et à l'état physio-pathologique du patient. Pour chaque molécule et chaque présentation, ces notions sont résumées et imprimées sur un document signé par le pharmacien, qui est remis aux parents. Ces séances sont organisées au moins pour la première et la seconde cure, puis aussi longtemps et souvent que les parents le souhaitent. Le but est d'améliorer l'observance et la sécurité d'emploi, de s'assurer que toutes les questions obtiennent une réponse satisfaisante, et qu'aucun cycle ne pose problème. Chaque préparation est dispensée avec un kit comprenant des gants, un champ stérile, et une boîte de collecte des DASRI.

Résultats : Depuis 2010, 14 patients ont été traités (6 garçons, 8 filles, âgés de 3 à 18 ans). Les pathologies et traitements impliqués étaient : rhabdomyosarcome (cyclophosphamide PO + vinorelbine IV), sarcome d'Ewing (irinotecan PO + témozolomide), neuroblastome (irinotecan PO + témozolomide ou étoposide PO) et médulloblastome (cyclophosphamide PO ou étoposide PO). Un seul complément d'information a été demandé par téléphone par une mère après que le traitement de sa fille a été modifié. Aucune autre demande ne nous est parvenue.

Discussion/conclusion : Nos consultations pharmaceutiques semblent parfaitement s'intégrer dans la prise en charge ambulatoire des cancers pédiatriques. Nous réfléchissons actuellement à la mise en place d'un suivi et d'une évaluation à plus long terme à l'aide d'un livret personnel et de questionnaires.

Poster 41

MISE EN PLACE D'UN TEST DE REMPLISSAGE ASEPTIQUE ADAPTE A LA PREPARATION SOUS ISOLATEUR

A. Savry, Y. Bennis, B. Pourroy, P. Pisano, L. Gauthier-Villano
ONCOPHARMA TIMONE, AP-HM, 264 rue St Pierre 13005 MARSEILLE

Introduction : Les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) imposent une validation des procédés de préparation par test de remplissage aseptique (TRA). Ce test consiste à remplacer les matières premières habituelles par un milieu de culture et vérifier sa stérilité après une incubation de 14 jours à une température de 30 à 35°C. L'objectif de ce travail est d'une part de démontrer que notre procédé de fabrication permet de garantir la stérilité du produit fini et d'autre part de valider nos manipulateurs.

Matériel et méthodes : Le milieu de culture utilisé à base de tryptone soja (Klerkit, Shield Medicare®), permet le développement d'un spectre large de micro-organismes. Sa fertilité doit cependant être vérifiée en raison du risque de passage d'acide peracétique dans le milieu de culture après sa décontamination dans l'isolateur. Nous l'avons donc ensemencée avec la souche ATCC6633 *Bacillus subtilis* (charge bactérienne <100 UFC par flacon, Pharmacopée Européenne). Un contrôle positif (ensemencé, non décontaminé) et un négatif (non ensemencé) ont été réalisés en parallèle pour chaque lot de milieu utilisé. Les TRAs sont réalisés dans les conditions jugées les plus défavorables (worst case), en terme de contamination microbiologique (contamination de l'isolateur potentiellement la plus importante, juste avant son nettoyage mensuel) et de contrainte de temps (30 unités en 45 minutes maximum). Chaque TRA comprend 6 étapes représentatives des manipulations effectuées en routine et permet de produire 10 unités. 8 préparateurs ont réalisé chacun 3 TRAs consécutifs. Le test est déclaré conforme en l'absence de toute contamination sur les 30 unités produites. En parallèle, des prélèvements de surfaces et d'air ont été réalisés dans les isolateurs utilisés.

Résultats : Le contrôle négatif est resté stérile et une croissance bactérienne a bien été observée dans le contrôle positif. Le test de fertilité du milieu de culture était positif. La décontamination à l'acide peracétique n'a donc pas altéré la fertilité du milieu de culture. La contrainte de temps a été respectée pour tous les préparateurs. Aucune croissance bactérienne n'a été mise en évidence sur les unités produites lors des TRAs. Les prélèvements de surface et d'air effectués en parallèle sont conformes aux exigences des BPP (<1 UFC/gélose, <1UFC/m³).

Discussion/conclusion : Le TRA nous a permis de valider notre procédé de fabrication ainsi que nos manipulateurs. Pour compléter, des tests à la fluorescéine et des dosages d'anticancéreux dans les isolateurs vont être réalisés afin de valider notre procédé de fabrication et nos manipulateurs sur le plan de la contamination chimique. Enfin, les anticancéreux seront dosés dans les poches fabriquées permettant de vérifier la conformité des préparations vis-à-vis des prescriptions.

Poster 42

EXTRAITS DE PLANTES EN AUTOMEDICATION ET CHIMIOTHERAPIES : DES RISQUES CERTAINS MAIS PEU DE DONNEES

P. Gilbert, L. Ayach, M.C. Loustalot, L. Gauthier-Villano, B. Pourroy, P. Pisano
ONCOPHARMA CHU Timone, 264 rue St Pierre, 13005 MARSEILLE

Introduction : Beaucoup de patients traités pour un cancer consomment des plantes à des fins curatives, préventives ou de support. L'usage de celles-ci est souvent conseillé par des sites internet à la rigueur scientifique douteuse et plusieurs médecins et patients nous ont demandé si des risques d'interactions avec leur traitement anticancéreux existaient. A ce jour, seules quelques plantes ont fait l'objet d'études à ce sujet. Le but de notre travail a donc été de recenser de la façon la plus exhaustive possible les plantes conseillées sur internet en automédication du cancer et de tenter de déterminer leurs effets sur les chimiothérapies.

Matériels et méthodes : Nous avons identifié 20 sites français « tout public » d'automédication par les plantes destinés aux patients cancéreux et ainsi répertorié les principales plantes conseillées. Pour chaque plante, une recherche bibliographique approfondie (Pubmed) a ensuite été effectuée afin de lister les interactions éventuelles -notamment pharmacocinétiques- avec les anticancéreux et d'émettre des recommandations.

Résultats : 97 extraits de plantes ont été recensés. La grande cigüe et l'if ont été écartés d'emblée car trop toxiques. Parmi les 95 plantes restantes, la littérature ne décrit que 5 cas rapportés d'interactions avec des anticancéreux (ex : *panax ginseng* et imatinib ; *hypericum perforatum* et irinotecan). Nous avons pu classer les plantes en 3 groupes en fonction du niveau de preuve bibliographique sur leur risque d'interaction. Douze plantes présentent un effet bien documenté chez l'homme et nous avons pu faire des recommandations définitives quant à leur co-administration avec les différents anticancéreux (ex : association entre *allium sativum*, inhibiteur du CYP 2E1, et dacarbazine, métabolisé par celui-ci, à éviter ; association entre *gingko biloba* et bortezomib, substrats du CYP 2C19, à éviter). Pour 25 plantes, nous disposons seulement de données chez l'animal ou *in vitro*. Dans ce cas, quelques hypothèses d'interaction ont pu être formulées (ex : *foeniculum vulgare*, inhibiteur du CYP 3A4 *in vitro*, et cyclophosphamide, métabolisé par celui-ci ; *curcuma longa*, et irinotécan substrats de l'UGT1A1). Enfin, pour 58 plantes, aucune donnée n'est disponible. Cette absence de données nous a conduit à proscrire l'utilisation concomitante de celles ci avec les anticancéreux (ex : *nigella sativa*, *plumbago oriculata*).

Discussion conclusion : Le pharmacien, du fait de sa connaissance conjointe des plantes et du médicament peut jouer un rôle clé dans la prise en charge de cette problématique. Seuls 13% des plantes répertoriées sont suffisamment bien étudiées à l'heure actuelle pour que leurs interactions avec les anticancéreux puissent être appréhendées avec confiance. De nouvelles études cliniques semblent indispensables pour valider nos recommandations et surtout sécuriser ces pratiques en plein essor.

Poster 43

LES CHIMIOThERAPIES ORALES ET LEUR PRISE EN CHARGE DANS LE RESEAU VILLE HOPITAL: L'EXPERIENCE DU CH DE MONT DE MARSAN

MJ Guillemotonia, B. Gosselin, MP Brechet, D. Fantin, C. Hoskovec, C. Delemme.
Centre Hospitalier de Mont de Marsan service pharmacie
Avenue Cronstadt BP 417 40024 Mont de Marsan

Introduction :

Les thérapeutiques orales occupent une place croissante dans la prise en charge de la pathologie cancéreuse. Mais l'efficacité de ces dernières demeure étroitement liée à l'adhésion du patient au traitement. L'équipe de pharmaciens du CH de Mont de Marsan oeuvre à la mise en place d'un réseau pharmaceutique « ville -hôpital » afin d'améliorer l'accompagnement, le suivi, l'éducation thérapeutique de ces patients, d'organiser une collaboration avec les pharmaciens libéraux et proposer à ces derniers une aide à la délivrance

Matériel et méthodes :

Parmi les outils disponibles, le plus précieux demeure la messagerie sécurisée hébergée par le site Télé Santé Aquitaine qui permet l'échange de données nominatives « patient » entre professionnels de santé dans un contexte de confidentialité.

L'inclusion d'un patient dans le réseau se déroule en plusieurs étapes:

- Consultation avec l'oncologue qui prescrit une thérapeutique orale
- Entretien pharmaceutique: un pharmacien du secteur médicament de la PUI remet au patient un carnet de liaison élaboré par l'équipe, validé par les prescripteurs et l'OMEDIT Aquitaine qui établira le lien entre tous les acteurs hospitaliers et libéraux. Il reprend avec lui le calendrier de traitement (plan de prises, bilans sanguins, rendez-vous médicaux), lui rappelle les principaux effets indésirables et lui prodigue des conseils hygiéno-diététiques.
- Contact avec le pharmacien d'officine: échange téléphonique puis par messagerie sécurisée de données thérapeutiques
- Suivi du patient lors de ces visites à l'hôpital

Résultats/Discussion:

A ce jour 40 pharmacies de ville ont intégré le réseau et 75% d'entre elles utilisent la messagerie sécurisée TSA.

Un carnet de liaison a été remis à **92%** des **64** patients inclus, mais seulement 30% l'utilisent réellement.

Malgré quelques points faibles, les premiers résultats obtenus à 8 mois se révèlent encourageants, d'autant que la population ciblée est âgée (moyenne d'âge 71 ans; 69% > 65 ans) fréquemment polymédiquée (50% ont plus de 5 médicaments associés) , et vit parfois à de nombreux kilomètres de Mont de Marsan (70% des patients habitent à plus de 15 km)

- L'oncologue se réjouit de cette démarche
- Les patients témoignent d'un taux de satisfaction de 100%.
- Les pharmaciens d'officine ont répondu positivement à 95% au questionnaire d'évaluation.

Conclusion

L'équipe de la PUI envisage avec ténacité, malgré les difficultés quotidiennes rencontrées, d'étendre le «réseau ville-hôpital des pharmaciens du marsan», à d'autres spécialités: hématologie, pédiatrie, cancérologie en général, urgences. Mais ce projet ambitieux nécessiterait du temps et des moyens humains supplémentaires. De fait, l'avenir du réseau demeure étroitement lié aux priorités institutionnelles.

Poster 44

SUIVI DE LA TOLERANCE AU COURS DU TRAITEMENT PAR OFATUMUMAB (ARZERRA®)

Théo Henriët, Caroline Lieng, Laure Deville, Pierre Faure, Isabelle Madelaine
Pharmacie Hôpital Saint Louis, AP-HP, 1 av. Claude Vellefaux, 75010 Paris

Introduction : Ofatumumab (O), anticorps monoclonal (AcMo) anti-CD20, est indiqué dans la Leucémie Lymphoïde Chronique réfractaire à l'alemtuzumab et à la Fludarabine mais non inscrit sur la liste des médicaments hors GHS. Le schéma posologique est de : 300 mg (C1), 2000 mg hebdomadaire (C2 à C8), 2000 mg mensuel (C9 à C12). Bien qu'humain, le taux d'effets indésirables (EI) induits, notamment de type hypersensibilité liée à la perfusion, est très élevé. Une prémédication triple classique ainsi que le respect d'un débit de perfusion progressif sont recommandés. Nous avons donc suivi les réactions des patients lors des perfusions, notamment les 2 premières, en fonction du respect de la prémédication et des débits recommandés et analysé l'existence d'une corrélation entre la tolérance à O et au rituximab (R) antérieurement administré.

Matériel et Méthodes : Suivi prospectif des patients traités par O, initié entre mai et décembre 2010, avec un suivi de 13 mois. Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux et infirmiers.

Résultats : 12 patients traités (111 cycles au total) dont la médiane d'âge est de 70 ans [55-83] ; 10 (83%) traités dans le cadre d'une LLC et 2 pour lymphome. Le nombre moyen de lignes antérieures est de 5,5 [2-9] comportant du R dans tous les cas. Les taux de réactions à la perfusion sont de 67% et 45% lors de C1 et C2 puis l'incidence est stabilisée à 10% aux cycles suivants. Le temps de perfusion est allongé dans 75% des cas avec des temps maximum de 34 et 48 heures aux C1 et C2 et alors maintenu ralenti aux cycles suivants. Au cours des 2 premières perfusions, malgré une prémédication conforme (78 %), des EI sont apparus dans 13 cas sur 18 (72 %). Vingt et un EI sont survenus en intercures dont 2 ont entraîné l'arrêt définitif du traitement. Seuls 4 patients ont reçu la totalité des 12 cycles (4 autres traitements interrompus pour inefficacité et 2 décès). Le nombre de patients ayant développé des réactions tous cycles confondus est identique que les patients aient été R-tolérants ou R-intolérants (4/6 dans les 2 cas).

Conclusion : Comme pour d'autres AcMo, le taux de réactions au cours de la perfusion est important lors des 2 premiers cycles et comparable au taux de l'étude de Wierda (62%, 24 patients). Le caractère humain d'O ne permet pas de s'affranchir de la prémédication classique et ne semble pas suffisante au vu du taux de réactions malgré une prémédication conforme. Elles imposent un allongement des temps de perfusion permettant une diminution du taux d'EI mais rendant ces perfusions incompatibles avec une hospitalisation de jour. La tolérance antérieure au R ne permet pas de prédire celle à l'O. Le comité du médicament a donc décidé de réserver ce produit à l'hospitalisation à cause de sa mauvaise tolérance au cours des perfusions et de son coût (53 245 € pour les 12 cycles d'un patient) ainsi intégré partiellement dans le GHS.

SÉCURISATION DE LA PRESCRIPTION DES ANTICANCÉREUX ORAUX : APPORT DES LOGICIELS SPÉCIALISÉS

G. Herbin*, G. Brunet*, C. Caty-Villa*, F. Borde**, E. Kiep*, C. Pobel*.

* Pharmacie, **Oncologie, Centre Hospitalier de Saintonge, 17100 Saintes, France

Introduction : Les anticancéreux administrés par voie orale sont en plein essor avec, pour certains d'entre eux, un nombre important de schémas thérapeutiques différents. Néanmoins, ils ne bénéficient pas du même niveau de sécurisation que les anticancéreux injectables, pour des niveaux de toxicité tout aussi importants. Si l'informatisation des anticancéreux injectables est actuellement quasiment généralisée, celle des anticancéreux oraux semble encore peu développée.

Matériel et méthodes : Nous avons évalué le niveau de sécurisation de la prescription des anticancéreux oraux apporté par les logiciels spécialisés en chimiothérapie actuellement commercialisés en France. Un questionnaire a été adressé à 6 fournisseurs en mars 2011. Les réponses devaient correspondre à une version disponible et non à des évolutions à venir. Des copies d'écran devaient être fournies pour illustrer ces réponses.

Résultats : Nous avons obtenu une réponse pour 5 logiciels : ASCLEPIOS III (Coach'is), CATO (Cato Software Solutions GmbH), CHIMIO (Computer Engineering), ONCOBAZE (Cegedim) et TIME WISE CHIMIO (Canyon Technologies). Les 5 logiciels offrent la possibilité de protocoliser les anticancéreux oraux, associés ou non aux anticancéreux injectables. Les doses calculées peuvent être ajustées en fonction des dosages disponibles sur le marché avec les 5 logiciels. Aucun des 5 logiciels ne permet d'éditer une ordonnance de sortie, avec toutes les mentions légales, comportant la dose journalière et la durée de traitement calculées directement en fonction des paramètres du patient et du protocole prescrit.

Discussion/conclusion : Cette enquête montre que ces 5 logiciels proposent tous un bon niveau de sécurisation dans le calcul des doses des anticancéreux oraux. En revanche, aucun n'aboutit à l'édition d'une ordonnance reprenant directement les posologies calculées, ce qui nous paraît à la fois préoccupant et frustrant puisque tous les paramètres sont disponibles dans les logiciels. Deux fournisseurs (Coach'is et Computer Engineering) se sont engagés à proposer cette évolution fin 2011. Canyon Technologies propose et illustre toutes les conditions techniques permettant de mettre en place cette ordonnance sécurisée. L'informatisation de la prescription des anticancéreux oraux doit devenir à l'avenir un élément majeur de sécurisation. L'édition automatique et sécurisée d'une ordonnance de sortie devrait inciter fortement les prescripteurs à utiliser leur logiciel de chimiothérapie, délaissant ainsi l'ordonnance manuscrite ou pré-remplie.

RUPTURE DE POLARAMINE® INJECTABLE : LE POINT EN LORRAINE

M.Herold, C.Valle, A.Bonneville, B.Jacquot, I.Delatte.

Service de Pharmacie, Hôpital de Bar le Duc 1 boulevard d'Argonne 55000 Bar le Duc

Introduction : Depuis fin 2010, les pharmaciens et les médecins hospitaliers font face à une rupture de Polaramine® injectable (inj). Ni les laboratoires, ni l'AFSSAPS n'ont émis de recommandations concernant la substitution de ce médicament largement utilisé lors de la prémédication des chimiothérapies. L'objectif de notre étude a été d'observer la conduite tenue dans les établissements de santé (ETS) de Lorraine.

Matériel et méthodes : Notre enquête a été réalisée auprès de 22 établissements, à l'aide d'un questionnaire constitué de 4 questions : Anticancéreux pour lesquels vous utilisez la Polaramine® inj, Conduite tenue face à la rupture de Polaramine® inj : Selon les anticancéreux concernés, et vis à vis des patients. Existence de réactions allergiques avec le traitement de substitution ?

Résultats : 18 établissements sur 22 ont accepté de participer à l'enquête. Parmi ces 18 établissements,

83.3% utilisent la Polaramine® inj avec le paclitaxel, 66% avec le cetuximab, 44% avec le rituximab, 27% avec le temsirolimus, 16% avec l'alemtuzumab, 5% avec le trastuzumab et 5% avec le bévacizumab. Parmi ces anticancéreux, on distingue 2 groupes : ceux pour lesquels l'utilisation de Polaramine® inj est recommandée dans les RCP (paclitaxel, rituximab, temsirolimus) et ceux pour lesquels il n'y a aucune précision concernant l'antihistaminique (cetuximab, alemtuzumab, trastuzumab, bévacizumab). On constate que la Polaramine® inj a été substituée par : Polaramine® comprimé (cp) (55.5%), Atarax® inj (22.2%), Atarax® cp (11.1%), Xyzall® cp (11.1%), Aérius® cp (5.5%). Certains ETS utilisent 2 types d'antihistaminique. 2 ETS avaient un stock suffisant de Polaramine® inj pour faire face à la rupture. Aucun effet indésirable n'a

été recensé avec le traitement de substitution. Les ETS ayant un stock de Polaramine® inj l'ont réservé aux patients ayant : un terrain allergique, un terrain immunologique fragile, des troubles de la déglutition ou pour une autre raison.

Discussion/conclusion : Le manque de directives des laboratoires et de l'AFSSAPS, s'est traduit par une grande hétérogénéité des conduites tenues. On constate que la Polaramine® inj a été majoritairement substituée par la Polaramine® cp, malgré une cinétique peu favorable (effet maximal 6 heures après administration). On constate également l'utilisation d'autres antihistaminiques malgré les recommandations des RCP des anticancéreux. Il semblerait que le choix de réserver la Polaramine® inj se soit fait plus par rapport à l'état physiopathologique des patients que par rapport aux RCP. Le manque de recommandations a fait défaut auprès des professionnels de santé, mais aucun effet indésirable n'a été rapporté.

Poster 47

L'ANALGESIE INTRATHECALE : RETOUR SUR 3 ANS DE PREPARATIONS AU SEIN DE L'UNITE DE RECONSTITUTION DES CYTOTOXIQUES DE L'INSTITUT BERGONIE.

Lacassie-Dabadie S⁽¹⁾, Bouquey C⁽¹⁾, Monnin D⁽²⁾, Apretna E⁽¹⁾, Donamaria C⁽¹⁾, Pommier M⁽¹⁾, Lortal B⁽¹⁾ (1) Servie Pharmacie (2) Service Anesthésie-Réanimation
Institut Bergonié, CLCC de Bordeaux, 229 cours de l'Argonne 33076 Bordeaux Cedex

Introduction : A l'Institut Bergonié, nous traitons certaines douleurs cancéreuses réfractaires aux traitements antalgiques classiques par analgésie intrathécale. Des pompes (Synchromed® II) contenant une association d'antalgiques d'action centrale sont alors implantées (morphine, ropivacaïne, ziconotide).

L'utilisation de cette voie d'abord particulière, a naturellement conduit la pharmacie à réaliser ces préparations, afin de garantir l'asepsie, la sécurité et la qualité de la préparation. Cependant la pharmacie a dû s'adapter à cette nouvelle pratique : calcul des volumes, utilisation de hottes dédiées aux chimiothérapies.

Objectif : Optimisation, standardisation et sécurisation du mélange des antalgiques nécessaires au chargement des pompes.

Matériel et méthodes : Ces préparations magistrales sont soumises aux Bonnes Pratiques de Préparation de l'AFSSAPS : chapitre 6 « Préparations de médicaments stériles ».

Résultats : Une procédure a été rédigée et établit les étapes suivantes :

- 1) Calcul des volumes d'antalgiques utilisés en fonction de la dose à administrer et des concentrations des spécialités (logiciel « maison » et validation pharmaceutique) ;
- 2) Campagne de bionettoyage permettant d'éviter toute contamination croisée entre les préparations de cytotoxiques et d'antalgiques ;
- 3) Préparation des seringues à l'URC, sous des hottes à flux laminaire de classe A, dans un environnement immédiat de classe C.

Discussion/conclusion : cette nouvelle activité a su s'intégrer à celle de reconstitution des chimiothérapies sans la gêner. L'hygiène et la sécurité sont ainsi accrues.

Depuis octobre 2008, 34 patients ont bénéficié de cette technique innovante et aucun problème infectieux postopératoire (risque de méningite) n'a été recensé sur les 1706 jours/cathéters.

Ces résultats sont encourageants mais il serait sans doute intéressant de mettre en place un contrôle bactériologique systématique des solutions finies.

Poster 48

MISE EN PLACE DE LA CHIMIOEMBOLISATION PAR MICROSPHERES CHARGEES EN IRINOTECAN ET EVALUATION CLINIQUE DES 4 PREMIERS PATIENTS TRAITES

GRULIERE A-S⁽¹⁾, MAILLAN G⁽¹⁾, LEPETIT A-L⁽¹⁾, LAGARDE A⁽¹⁾

⁽¹⁾Pharmacie à Usage Intérieur,

CHU Dupuytren, 2 avenue Martin Luther King, 87042 LIMOGES Cedex

Introduction : La technique de chimioembolisation (CE) se développe pour le traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal. Elle fait intervenir la radiologie interventionnelle, l'Unité des Dispositifs Médicaux Implantables (DMI) et l'Unité de Préparation des Anticancéreux (UPA). Face aux nombreuses personnes intervenant, il nous a paru indispensable d'encadrer l'ensemble de cette prise en charge. Cette technique ayant également un coût non négligeable, nous avons évalué nos 4 premiers patients traités.

Matériel et méthodes : La CE se fait à partir des microsphères DC Bead™ (Ø100-300µm) chargées en irinotécan et commandées par les DMI. Le chargement en irinotécan (100mg/administration) de ces microsphères est effectué à l'UPA. Puis, la radiologie interventionnelle réalise extemporanément le mélange avec le produit de contraste non-ionique et pratique la CE. Une ordonnance spécifique a été élaborée afin d'assurer la sécurisation et la traçabilité (DMI, UPA et Radiologie interventionnelle). L'évaluation clinique des patients traités entre Septembre 2009 et Juin 2011 a été réalisée. Il s'agit d'une étude rétrospective à partir de la consultation des dossiers et entretien avec l'oncologue.

Résultats : L'ordonnance spécifique comporte une partie prescription avec l'indication de la CE, une partie dispensation pour l'unité des DMI et l'UPA, et une partie pour la validation de l'administration. Quatre patients ont été traités (âge médian 61 ans) pendant la période de l'étude après µ=4,3 [2-7] lignes de chimiothérapies : un patient a reçu 4 CE (2 pour chaque lobes), la tolérance immédiate a été bonne mais le suivi à long terme est difficile car le patient vient d'un autre établissement. Deux patients ont déclaré une cholestase obstructive respectivement après 1 et 2 CE due à la progression des métastases, ils ont bénéficié d'une endoprothèse biliaire. Le patient ayant reçu une seule CE est décédé (patient en 7^{ème} ligne de traitement) et l'autre patient est en survie sans séquelle avec métastases en régression (patient ayant bénéficié de radiofréquence sur 2 métastases durant la pose d'endoprothèse).

Le 4^{ème} patient a progressé sur sa tumeur primitive (début de carcinose péritonéale) et sur ses métastases malgré 3 CE (patient jeune en 2^{ème} ligne de traitement avec chirurgie et radiofréquence impossibles). Une chimiothérapie systémique a été reprise entraînant une diminution des marqueurs tumoraux.

Discussion/conclusion : Nous avons sécurisé et tracé le circuit de cette technique grâce à l'ordonnance spécifique. Jusqu'à présent la CE n'a pas montré de réelle efficacité. Mais l'absence de traitements novateurs et efficaces sur les métastases hépatiques ne relevant pas de la radiofréquence ou de la chirurgie justifie de garder cette technique comme une alternative possible.

Poster 50

INTERET DE L'IPILIMUMAB DANS LE TRAITEMENT DES MELANOMES

MAILLAN G⁽¹⁾, GRULIERE A-S⁽¹⁾, LEPETIT A-L⁽¹⁾, COURNEDE A⁽¹⁾, BEDANE C⁽²⁾, LAGARDE A⁽¹⁾

⁽¹⁾Pharmacie à Usage Intérieur, ⁽²⁾Dermatologie,

CHU Dupuytren, 2 avenue Martin Luther King, 87042 LIMOGES Cedex

Introduction : L'ipilimumab est un anticorps monoclonal anti CTLA4 (Cytotoxic T-Lymphocyte associated Antigen 4) indiqué à partir de la 2^{ème} ligne dans le traitement du mélanome métastatique. La posologie est de 3 mg/kg toutes les 3 semaines, pour 4 cures. Médicament initialement sous ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) nominative gratuite, il est désormais disponible en ATU de cohorte gratuite jusqu'au 1^{er} octobre 2011. A cette date, le médicament sera commercialisé sous le nom de YERVOY[®]. Dans le cadre de l'ATU, si le malade progresse après une réponse complète ou partielle et que la maladie est restée stable pendant plus de 3 mois, un traitement de réinduction peut être envisagé. L'objectif de ce travail est de faire le bilan clinique des patients traités par ipilimumab et d'estimer l'impact financier de sa commercialisation.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective concernant tous les patients traités par ipilimumab entre le 01/01/2010 et le 31/08/2011. Les dossiers médicaux des patients ont été consultés par un pharmacien en collaboration avec les médecins.

Résultats : 10 patients ont été traités par ipilimumab en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne pour un mélanome métastatique. La répartition est de 5 hommes (50%) et 5 femmes (50%). L'âge moyen de ces patients lors de l'initiation du traitement est $\mu=56,9$ ans, ($\delta=12$ [41-79]), leur poids moyen de $\mu=86,4$ kg, ($\delta=19$ [44-113]) et la dose moyenne de $\mu=259,2$ mg, ($\delta=72$, [132-342]). Parmi ces patients, 7 seulement sont évaluable car 3 patients ont débuté leur traitement en août 2011. Trois patients sur 7 sont répondeurs : 2 sont en réponse partielle (RP) et un en réponse complète (RC). Parmi les 2 RP, un patient a été retraité. La RC a duré 7 mois et le patient bénéficie actuellement d'une réinduction. A noter que ce patient avait également bénéficié d'un traitement par TILs (Tumor Infiltrating Lymphocytes). A partir du 1^{er} octobre 2011, date de commercialisation du médicament, le prix du mg sera de 85 €. Le coût moyen de l'injection (259,2 mg) s'élèvera à 22 032 €.

Discussion/conclusion : L'ipilimumab est intéressant dans la prise en charge des patients atteints de mélanome métastatique, particulièrement pour les progressseurs lents. Cependant, le coût engendré par cette prise en charge est très important. Compte tenu des patients traités dans cette étude, nous pouvons estimer le coût pour 2011-2012 à 700 000 €. Comment négocier avec nos autorités cette prise en charge jusqu'à l'inscription sur la liste des produits hors GHS ? Cela ne risque-t-il pas d'entraîner une augmentation du pourcentage de nos dépenses de molécules onéreuses en 2012 supérieure au taux accordé ?

Poster 51

EXPERIENCE DE SOUS-TRAITANCE DES CHIMIOThERAPIES ENTRE DEUX HOPITAUX MILITAIRES

V. Lamand¹, N. Cardon², H. Broto¹, Y. Chabi¹, H. Ginestet¹, L. Beauvillain¹, O. Aupée¹, D. Almeras¹

¹Hôpital d'Instruction des Armées Val de Grâce – Service Pharmacie – 74 Boulevard Port-Royal 75005 PARIS

² Hôpital d'Instruction des Armées Bégin – Service Pharmacie – 69 Avenue de Paris 94067 SAINT-MANDE

Introduction : Dans le cadre de l'emménagement de la PUI de l'HIA Bégin dans ses nouveaux locaux, la PUI de l'HIA Val de Grâce (VDG) a réalisé la sous-traitance de la préparation des chimiothérapies de Bégin le temps nécessaire au transfert et à la qualification de leur isolateur et assurant ainsi la continuité des soins.

Matériel et méthodes : Cette sous-traitance ponctuelle (3 semaines) a été organisée selon les principes suivants : la mise à disposition d'un préparateur en pharmacie de Bégin à mi-temps, l'accès à distance au logiciel Chimio® de Bégin permettant de visualiser les prescriptions validées par le pharmacien de Bégin, d'appliquer leurs données de stabilité sans impact sur leurs protocoles d'administration, l'édition des fiches de fabrication par le VDG en fonction des numéros de lots mis à disposition et la gestion des reliquats. Le travail s'est organisé sur les 2 postes de fabrication de l'isolateur du VDG. D'un point de vue logistique, un stock délocalisé a été mis en place (flacons de médicaments, diffuseurs non référencés au VDG) réapprovisionné une fois par semaine. Le reste du matériel utilisé a été remboursé *a posteriori* sur la base d'un coût estimé à 8 euros par préparation. La prestation pharmaceutique ainsi que l'élimination des déchets ont été pris en compte à titre gratuit. Le transport des préparations, libérées pharmaceutiquement, a été réalisé sur deux voyages (10h30 et 12h30) par un prestataire.

Résultats : Un total de 161 préparations a été réalisé au profit de Bégin soit une moyenne de 13 préparations par jour sauf les vendredis s'ajoutant aux 30 préparations quotidiennes en moyenne du VDG. Cette sous-traitance n'a eu aucun impact sur notre prestation interne notamment en termes de délai. Ce dernier s'est même amélioré puisque habituellement, le travail se réalise sur un seul poste de fabrication. Le coût de cette prestation a été pour Bégin de 3388 euros (matériel : 1288 euros ; transport : 2100 euros). Des difficultés ont toutefois été rencontrées. Une panne informatique est survenue à Bégin rendant indisponible l'accès à Chimio® durant 2 jours. Une procédure dégradée a été mise en place (fiche de fabrication faxée par Bégin). Enfin, une rupture de stock en médicaments délocalisés est survenue à 3 reprises nécessitant, dans certains cas, le prêt de flacons par le VDG et ayant conduit à un retard de préparation réalisée en début d'après-midi.

Discussion/conclusion : Le bilan est très positif avec une satisfaction de Bégin en termes de délai et de qualité de la prestation fournie. En est ressortie une expérience enrichissante avec un partage des pratiques également très bien perçu par les préparateurs en pharmacie.

Poster 52

AUDIT INFIRMIER : EXTRAVASATION DES ANTICANCEREUX

I. Larivière, C. Debruille, F. Verryser, P. Guillain

Pharmacie du Centre Hospitalier de Douai, Route de Cambrai, BP10740, 59507 DOUAI Cedex

Introduction : Les abords veineux périphériques ou centraux sont particulièrement sollicités chez les patients atteints de cancer. Dans ce contexte, une extravasation a plus de risque de se produire et d'être à l'origine de graves séquelles cutanées et fonctionnelles. Pour limiter ce risque ou agir de façon optimale en cas d'incident, il est nécessaire qu'un établissement de santé ait élaboré en amont un plan concerté d'actions de prévention et de prise en charge, connu de toute l'équipe soignante. Lors d'un incident où la pharmacie avait été contactée, nous avons pris conscience de l'absence de procédure formalisée.

Matériel et méthodes : Un audit a été réalisé, en hôpital de jour, auprès des infirmières diplômées d'état (IDE) administrant les chimiothérapies anticancéreuses, sous la forme d'un auto-questionnaire de 19 items, se découpant en 3 parties : prévention du risque, connaissance du risque et conduite à tenir face à une extravasation.

Résultats : Parmi les 9 IDE auto-évaluées, 67% ont bénéficié d'une sensibilisation antérieure, 33% ont déjà été confrontées à cet incident et 78% connaissent l'existence d'une procédure dans le service ou sur internet. 79% des principales mesures de prévention sont respectées : choix pertinent du matériel (70%) et du site d'injection (61%), respect des gestes et précautions pré-, per-, et post-administration (97%). 82% des signes d'extravasation (symptômes, absence de retour sanguin) sont connus. Des disparités ont été observées quant au niveau de risque individuel estimé en cas d'extravasation : 20% des réponses sont conformes sur les 25 molécules référencées dans notre établissement (9 vésicantes / 5 irritantes / 11 non-irritantes) ; 42% des IDE ne se sont pas prononcées et 31% surestiment ce risque. De façon générale, 58% des mesures à entreprendre immédiatement lors d'une extravasation sont connues. Les IDE sont habilitées à intervenir pour effectuer la procédure d'urgence ; pourtant, l'audit a mis en évidence qu'aucune n'agirait sans prescription médicale. Le maintien du dispositif veineux en place n'est pas systématique pour toutes les IDE (75%). Par ailleurs, la traçabilité de l'incident (hors identification) fait défaut : évaluation du volume extravasé (25%) et report de l'heure de survenue (25%).

Discussion/conclusion : Prévention et reconnaissance d'une extravasation sont bien connues. L'audit a par contre mis en évidence des lacunes pour identifier les toxicités individuelles des anticancéreux en cas d'extravasation ou pour agir spontanément en cas d'incident. Parallèlement à l'élaboration pluridisciplinaire d'une procédure et de son kit d'urgence, validés en COMEDIMS, une restitution a été présentée au service, soulignant les actions correctives à entreprendre. Cette évaluation sera à renouveler périodiquement

Poster 53

AUDIT SUR LA GESTION DES RISQUES LIES A LA MANIPULATION DES ANTICANCEREUX DANS LES SERVICES DE SOINS

S. Perrin, A. Le Bris-Tomczak, B. Parry, P. Berard-Neyret.
Service pharmacie. Centre Hospitalier Régional de la Réunion. Route de Bellepierre.
97400 Saint Denis

Introduction : Dans le cadre de la prévention du risque médicamenteux, un audit sur les risques de manipulation des anticancéreux a été mené pour dresser un état des lieux à la fois des connaissances et des pratiques dans les services de soins.

Matériel et méthodes : Un questionnaire, basé sur les recommandations actuellement en vigueur, a été développé selon deux axes :

- évaluation théorique : connaissances des procédures internes, des conduites à tenir en cas d'incidents, des filières d'élimination des déchets.
- évaluation pratique : protection du personnel lors de l'administration des anticancéreux.

L'audit a été mené auprès du personnel infirmier dans les services d'oncopédiatrie et d'héματο-oncologie adulte.

Résultats : 13 Infirmiers ont été audités : 6 en oncopédiatrie et 7 en héματο-oncologie adulte. Concernant l'évaluation des connaissances : 11 infirmiers maîtrisent la conduite à tenir en cas de projection oculaire, 8 en cas de projection cutanée, 0 en cas de fuites de poches, 13 en cas d'extravasation. La filière des déchets est, quant à elle, connue de tous et mise en pratique. Il a été observé un respect des bonnes pratiques chez l'ensemble du personnel audité vis-à-vis de la protection du personnel.

Discussion/conclusion : Les résultats ont montré les faiblesses et limites des procédures écrites sur les différentes conduites à tenir en cas d'incidents avec les cytotoxiques. Par conséquent, il a été convenu avec les services de soins d'organiser une formation destinée non seulement aux infirmiers mais également à l'ensemble des acteurs du circuit : aides-soignants et coursier ainsi que de mettre à jour les classeurs de procédures. Un poster sous forme de fiche réflexe est en cours de réalisation et sera affiché dans les services de soins concernés pour faciliter les pratiques en cas d'incident. Enfin, un audit de contrôle sera réalisé dans 6 mois afin de valider cette démarche.

RETOUR D'EXPERIENCE : UTILISATION D'UN KIT DE SECURITE EN CAS DE DEVERSEMENT DE PRODUITS CYTOTOXIQUES DANS L'URC.

Mathieu LEGER, Lobna JEMOUR, Anne marie VIDAL, Anne marie CAMINONDO, Gaëlle VILNAT, Catherine NAVEAU-PLOUX.
Centre Hospitalier Le Mans, 194 avenue Rubillard, 72037 Le Mans, France.

Introduction

Un flacon de préparation finie de carmustine (BICNU®) s'est brisé et un préparateur a été en contact avec le produit, le kit de sécurité établi lors de la mise en place de l'URC a été alors utilisé.

Lors de l'application de la procédure de décontamination de l'agent et de la sécurisation des locaux, les préparateurs ont rencontré des problèmes de plusieurs ordres dont la difficulté de lecture de la procédure d'application du kit, le manque de réflexe de la personne concernée pour se protéger et la mauvaise gestion de la zone contaminée.

Matériels et Méthode

Suite à l'analyse de la situation, la mise à jour de la composition du kit, de la procédure et la formation du personnel s'inscrivent dans les actions impératives mises en place afin de palier à ces problèmes. En coordination avec le service de médecine du travail et du Comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail (CHSCT), une nouvelle conduite à tenir a été revue et rédigée autant sur le fond que sur la forme pour permettre une lecture facile, rapide et claire en cas de situation d'urgence.

Résultats

Il existe dorénavant 2 conduites à tenir : une pour la personne contaminée et une pour la personne chargée de la décontamination du lieu de l'accident. Le nouveau kit comporte désormais le matériel de protection de la personne et le matériel de sécurisation des locaux.

Conclusion

Afin de sécuriser l'ensemble du circuit, un kit de sécurité est mis à disposition de tous les maillons de cette chaîne (réception et rétrocession de la pharmacie, services de transport, services de soins).

Un exercice de simulation de bris de flacons a été réalisé en activité et lors de la réception des colis afin de vérifier l'applicabilité de la procédure et d'offrir une formation pratique pour les agents concernés par ce nouveau kit.

POSTER 55

REVUE DES POTENTIELS ÉMÉTISANTS DES PRINCIPALES MOLÉCULES UTILISÉES EN CHIMIOTHÉRAPIE ANTICANCÉREUSE PAR VOIE INTRAVEINEUSE.

Mathieu LEGER¹, Lobna JEMOUR¹, Anne marie VIDAL¹, Anne marie CAMINONDO¹, Oana COJOCARASU², Catherine NAVEAU-PLOUX¹

1 : Pharmacie, Centre Hospitalier Le Mans, 194 avenue Rubillard, 72037 LE MANS

2 : Onco-hématologie, Centre Hospitalier Le Mans, 194 avenue Rubillard, 72037 Le Mans

Introduction : Afin de mettre à jour et d'uniformiser les protocoles de chimiothérapies anticancéreuses au sein du centre hospitalier du Mans, une révision des prémédications et en particulier des antiémétiques, nécessaires à ces protocoles a été effectuée. Pour cela, une revue des potentiels émétisants des molécules antinéoplasiques est essentielle.

Matériels & méthode : Les principales sources bibliographiques (ASCO, CNHIM, ESMO, MASCC, ONCOLOGIST, FOM, J.Pharm.Clin., Bulletin du Cancer et OMEDIT région Centre) ont été consultées afin de répertorier la liste des potentiels émétisants de ces molécules.

Les niveaux émétisants retenus, selon la classification de Grunberg et al. de 2005, sont :

- niveau hautement émétisant (high) si fréquence des vomissements > 90% ;
- niveau moyennement émétisant (moderate) si fréquence de 30 à 90% ;
- niveau faiblement émétisant (low) si fréquence de 10 à 30% ;
- niveau très faiblement émétisant (minimal) si fréquence < 10%.

Les molécules de chimiothérapies anticancéreuses ont été listées à partir des spécialités de la classe ATC L01 des agents antinéoplasiques.

Résultats: Sur les 60 molécules répertoriées, l'ensemble des références bibliographiques citées s'accordent sur le niveau émétisant de 42 d'entre elles.

Pour les 18 molécules restantes sans consensus, leurs niveaux émétisants ont été statués au cas par cas, en fonction de la pratique clinique et des recommandations des résumés des caractéristiques des produits.

Discussion & Conclusion : Les sources étant divergentes sur 30% des molécules répertoriées, il a été important de statuer sur le potentiel émétisant afin d'obtenir un accord sur chaque molécule. A partir de ce travail, la deuxième étape sera l'élaboration d'une plaquette d'aide à l'utilisation des anti-émétiques dans les protocoles de chimiothérapies anticancéreuses.

Poster 57

ETUDE DE FAISABILITE POUR LA STANDARDISATION DES DOSES DE 5 FLUORO-URACILE (5FU) (BOLUS ET INFUSEUR)

J. Lemtiri-Florek, M. Vasseur, R. Baccouch, B. Decaudin, P. Odou
Pharmacie Centrale, CHRU Lille, rue Philippe Marache, 59037 LILLE Cedex

Introduction : 8,4% (2711/32113) des préparations de l'année 2010 au CHRU de Lille sont des préparations de 5FU. 110 doses différentes existent pour les bolus et 130 pour les infuseurs. L'objectif est de définir des doses standards de 5FU et leurs quantités qui permettront de couvrir 70 à 80% des doses prescrites afin d'organiser des fabrications par avance.

Matériel et méthodes : Les prescriptions retenues concernent les protocoles classiques utilisés en oncologie sur 2010. On considère qu'un écart de dose de 5% entre la dose prescrite et la dose préparée est toléré. Avant la mise en place, les doses et quantités de 2010 seront testées sur les chiffres d'activité de janvier à mai 2011.

Résultats : 4 valeurs de doses de 5FU (bolus, infuseur) sont isolées et sembleraient stratégiques pour une couverture de doses respectives de 78,5% et 84,5%. En fonction de la durée de stabilité et du bilan d'activité 2010, des effectifs de préparation pour chaque dose sont calculés. En appliquant ces effectifs sur l'activité des 5 premiers mois de 2011, la perte de préparations atteint 4,6% (bolus) et 6,7% (infuseurs). Afin de diminuer cette perte, une optimisation des effectifs est réalisée. Après modification, la perte est de 2,3% pour les bolus et 2,4% pour les infuseurs, tout en maintenant une couverture de 81.3% (bolus) et 77.8% (infuseurs).

Discussion/conclusion : La préparation à l'avance de 5FU est rendue possible grâce à 8 doses mais ne pourra concerner la totalité des prescriptions (adaptation de dose...). La standardisation nécessite au préalable une réunion avec les oncologues et une évaluation après mise en place (pourcentage de perte, pourcentage de préparations réalisées en dehors de ces doses standards et enquêtes de satisfaction).

Poster 58

ETUDE DE FAISABILITE DE L'ANTICIPATION DES POUCHES DE CHIMIOETHERAPIES ANTI-CANCEREUSES

M. Lottin, M. Adam, T. Franchine, A. Coquard, B. Dieu
Pharmacie, CHU de Rouen, 1 rue de Germont, 76000 Rouen

Introduction : La pharmacotechnie du CHU de Rouen est certifiée ISO 9001 depuis octobre 2010. Dans le cadre de l'amélioration continue de la qualité et de l'écoute clients, nous avons réalisé début 2011, une enquête de satisfaction auprès de nos principaux consommateurs de chimiothérapie anticancéreuse. L'axe d'amélioration prioritaire identifié est la réduction du temps de mise à disposition des poches de chimiothérapies. Pour répondre à cette demande et pour améliorer la répartition de notre activité dans la journée, nous souhaiterions anticiper un maximum de préparations.

Matériel et méthodes : Notre étude a été réalisée dans le service d'oncologie digestive (grand consommateur de chimiothérapies). Lors des réunions de service, nous avons discuté avec les médecins de la possibilité d'anticiper les préparations des patients prévus la semaine suivante. Nous avons ensuite comparé ces prévisions avec les préparations réellement effectuées. Les critères d'acceptation des poches ont été définis conjointement avec les médecins : dose identique ou écart de dose < 3.5%.

Résultats : Au cours des six semaines de notre étude, 782 poches ont été dispensées à ce service. Parmi elles, 498 (64%) auraient pu être anticipées selon les médecins, dont 424 (85%) qui auraient été finalement acceptées. Les 74 poches qui auraient été jetées étaient soit non prescrites, soit avec un écart de dose trop important. L'anticipation de ces poches aurait engendré un surcout de 773 euros pour le service (dont 300 euros pour une poche de raltitrexed).

Discussion/conclusion : Le service d'oncologie digestive est favorable à l'anticipation des préparations mais il semble difficile pour les médecins de prescrire les chimiothérapies à l'avance. Dans notre étude, nous avons anticipé la préparation de tous les produits de chimiothérapie indépendamment de leur coût. Si l'expérience aboutie, nous excluons la préparation anticipée de certaines molécules comme le raltitrexed afin de limiter les pertes financières. L'équipe de la pharmacotechnie est également favorable à l'anticipation des préparations afin de répartir au mieux l'activité dans la journée. De plus, la participation aux staffs de gastro-entérologie nous permet de mieux connaître nos patients et améliore nos rapports avec les services de soin. Nous poursuivons notre étude à l'hôpital de jour de Pneumologie où la prescription des cures de chimiothérapie à l'avance ne semble pas problématique. En revanche, compte-tenu des produits utilisés en Pneumologie, certaines préparations ne pourront pas être anticipées : le pemetrexed est très coûteux et les doses de carboplatine changeant en fonction de l'AUC et de la clairance à la créatinine, les doses prescrites varient beaucoup trop d'une cure à l'autre (écart > 3.5%).

Poster 59

ANALYSE DES PRESCRIPTIONS DE CHIMIOThERAPIES HORS AMM ET HORS PTT D'UN SERVICE D'ONCOLOGIE MEDICALE ADULTE.

MC.Loustalot, P Gilbert, S Peyrat, L. Gauthier- Villano, B.Pourroy, Y. Bennis et P. Pisano.
Oncopharma. Hopitaux Timone. 264 rue Saint Pierre. 13005 MARSEILLE

Introduction : Le contrat de bon usage des médicaments, précise que le prescripteur garde la possibilité de prescrire une spécialité pharmaceutique en dehors du cadre de l'AMM ou des protocoles thérapeutiques temporaires (PTT) à condition qu'elle soit exceptionnelle et argumentée (travaux des sociétés savantes ou publications dans des revues à comité de lecture). Ces renseignements conditionnent notamment le remboursement des molécules onéreuses facturées en sus des groupe homogène de séjour (GHS). Un récent contrôle de dossiers patients par l'ARS PACA-Corse nous a poussé à revoir au niveau institutionnel la traçabilité de ces informations au niveau des dossiers patients. Le but de ce travail est donc d'évaluer parmi les prescriptions hors AMM/PTT, quelles sont les molécules les plus fréquemment utilisées, dans quel protocole et quelles indications et de voir si la procédure mise en place est respectée.

Matériel et méthodes: Pour l'ensemble des molécules facturées hors GHS prescrites sur une période de 8 mois et provenant de notre service d'oncologie médicale, nous avons analysé les indications renseignées et vérifié la présence de l'argumentaire institutionnel que le médecin doit renseigner lorsqu'il prescrit hors AMM/PTT. Nous avons de plus estimé le coût que représenterait le non remboursement des prescriptions non argumentées.

Résultats : Sur la période étudiée, nous avons recensé pour 64 patients, 82 inclusions dans des protocoles contenant une molécule facturée en sus pour lesquels l'indication était classée hors AMM/PTT. Neuf molécules étaient concernées. Les 3 molécules les plus fréquemment prescrites représentaient ainsi 86% des inclusions hors AMM hors PTT. Le cetuximab a été prescrit principalement pour un cancer ORL en récurrence après échec d'une première ligne, en association avec le paclitaxel ou le méthotrexate ou en monothérapie. De même, les prescriptions hors AMM/PTT de bevacizumab étaient destinées à traiter des cancers du sein métastatiques en association à un taxane ou en monothérapie au-delà d'une première ligne de traitement et, pour une prescription, un cancer du rein sans interféron $\alpha 2a$. Le docetaxel a quant à lui été prescrit pour traiter des cancers du sein en association avec la vinorelbine ou le cyclophosphamide chez une patiente présentant une atteinte ganglionnaire et des cancers ORL en monothérapie. Parmi toutes ses prescriptions, 43% n'étaient pas justifiées, exposant au non remboursement d'au moins 213 314€.

Discussion/conclusion : Même si l'ensemble des prescriptions présentaient une justification bibliographiquement valable, la procédure institutionnelle n'est pas encore totalement appliquée. La sensibilisation du corps médical est plus que jamais nécessaire afin d'éviter d'éventuelles pénalités financières préjudiciables à l'établissement mais surtout à la prise en charge des patients.

Poster 60

MISE EN PLACE D'UN CIRCUIT D'EDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT EN HEMATOLOGIE : DIAGNOSTIC EDUCATIF DES PATIENTS ATTEINTS DE MYELOME MULTIPLE

L. Deville*, B. Arnulf**, J. Poitou*, P. Faure*, I. Madelaine*

Services de Pharmacie* et d'Immuno-Hématologie**, Hôpital Saint-Louis, AP-HP, 75010 Paris

Introduction : Les nouvelles stratégies thérapeutiques du Myélome Multiple permettent un allongement de la durée de vie. La prise en charge de cette pathologie, le plus souvent en ambulatoire avec des traitements oraux (Thalidomide® (T) et Revlimid® (R)) nécessite de renforcer l'implication du patient dans la gestion de sa maladie, et ce, en l'accompagnant d'un programme d'Education Thérapeutique du Patient (ETP). Pour la première étape de cette démarche en Hématologie et afin de répondre au cahier des charges des ETP, nous avons entrepris une démarche d'évaluation des connaissances des patients traités par T et R.

Matériel et Méthodes : Au moment de la dispensation de T et R, il a été proposé aux patients un questionnaire comportant les items suivants: traitements associés ou non, modalités de prise, informations complémentaires qu'ils auraient souhaité recevoir du médecin et du pharmacien (choix multiple).

Résultats : Quatre vingt deux patients, d'âge médian de 65 ans [31–82] ont été interrogés : 50 traités par T et 32 par R. Concernant le type de traitement, la réponse des patients était en adéquation avec leur traitement réel dans en moyenne 73% des cas. La méconnaissance (13 patients) portait sur l'existence ou non de traitements associés. Pour une majorité de patients (74 %) la prise du traitement a lieu le soir comme recommandé. Cependant, 3 patients prennent les gélules de T en journée et 1 en 2 prises par jour. Pour 6 questionnaires, aucune case n'était cochée. Seuls 28% des patients estiment avoir obtenu toutes les informations du médecin et 18% du pharmacien. De façon équivalente pour les 2 types de traitements, les manques d'informations de la part du médecin portaient sur : les effets recherchés (13%), les effets indésirables (EI, 36 %), la durée du traitement (21%), le lieu de la dispensation (6%) et autres (5%). Une intervention complémentaire attendue du pharmacien a été mentionnée 18 fois au total avec majoritairement des informations concernant les EI. Quinze pour cent des patients n'ont pas répondu à cette question.

Conclusion : La démarche d'ETP dans le cadre d'une maladie cancéreuse chronique est encore émergente. Ce travail a permis de mieux cerner les orientations à prendre pour cette population cible âgée: Alors que la connaissance des patients sur leur type de traitement est satisfaisante, des ajustements sont nécessaires concernant le moment de la prise. De plus, les patients manifestent une importante attente d'informations complémentaires notamment concernant les effets indésirables aussi bien de la part du médecin que du pharmacien. Une réflexion est en cours autour d'une consultation conjointe entre ces 2 acteurs pour toute initiation de traitement.

Poster 61

LES ESSAIS CLINIQUES EN CANCEROLOGIE : VERS UNE MEILLEURE VALORISATION DES PRESTATIONS PHARMACEUTIQUES DE PRODUCTION.

I Madelaine(1), C. Guérin(2), F Elkouari(6), L Bisseux (1) AC Joly(3), J Fillon (4), ML Brandely(5), A Bellanger(6)

Pharmacies de l'APHP : Saint-Louis(1),Cochin(2), Saint-Antoine(3), Tenon, (4),Hôtel-Dieu(5), Pitié-Salpêtrière(6)

Introduction : La conduite de protocoles de recherche justifie un circuit spécifique et la pharmacie est missionnée pour assurer la gestion des unités thérapeutiques (UT). Pour les essais à promotion industrielle, depuis de nombreuses années, le coût de ces prestations est valorisé par une grille validée qui sert de base pour les conventions entre la direction de l'hôpital et le promoteur industriel.

La production d'UT injectables d'anticancéreux, sous responsabilité pharmaceutique, doit disposer des moyens nécessaires pour respecter les bonnes pratiques cliniques et de préparation. L'objectif de cette étude a été de valoriser toutes les prestations pharmaceutiques (en dehors de l'acte de préparation) spécifiques à la production et de les intégrer dans la grille de surcoûts existante. Pour les essais institutionnels, une grille simplifiée a aussi été proposée.

Matériel – Méthode : Mise en place d'un groupe de travail constitué de pharmaciens responsables du secteur essais cliniques et/ou d'une unité de production d'anticancéreux.

Résultats – Discussion : Afin de rendre lisibles les nouvelles prestations et de les intégrer dans la grille, les activités pharmaceutiques ajoutées et valorisées ont été simplifiées.

Ajout d'une prestation standard : forfait supplémentaire de mise en place pour justificatifs pharmacotechniques (200€)

Ajout de prestations spécifiques :

- informatisation de chaque bras de protocole avec saisie des spécifications des médicaments à l'essai (150 € par bras) - définition des « préparation

complexe » : temps dépassant le temps moyen de préparation (100 € la préparation)

- supplément de monitoring dans les unités de production (33 € par visite).

Des précisions ont été apportées concernant la destruction, notamment celles très coûteuses des anticancéreux.

Cette grille a été validée d'abord au sein de l'APHP, puis par la conférence des pharmaciens de CHU. Elle va être ensuite portée au niveau national par les représentants des directions de CHU puis devant le CeNGEPS et le LEEM, confortant la reconnaissance des prestations des unités de recherche clinique ainsi que celles des unités de production.

Une grille basée sur un forfait par patient, par cycle pourrait être mise en place pour les essais institutionnels et académiques permettant de mieux appréhender le coût des futurs projets de recherche.

Conclusion : La participation des pharmaciens de l'unité de production contribue à améliorer la qualité de la prestation et leur présence est très appréciée faisant gagner du temps au moment des inclusions par l'anticipation des problèmes et la diminution des risques potentiels. Devant l'enjeu de la recherche clinique (2^{ème} plan cancer de l'INCa), la mise en place de la T2A, une meilleure évaluation de la plus value pharmaceutique de production permettra aux établissements d'octroyer des moyens fléchés aux PUI financés par ces nouvelles recettes.

Poster 62

LE CYCLOPHOSPHAMIDE INJECTABLE EN CANCEROLOGIE AU GHPS : CARTOGRAPHIE DES RISQUES ET ACTIONS D'AMELIORATION

P. BARDO, C. MAGNEUX, L. HASSANI, F. EL KOUARI, A. BELLANGER, P. TILLEUL ;
Unité de Pharmacie Clinique Onco-hématologie (UPCO),
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière (GHPS) 47-83 boulevard de l'hôpital 75013 PARIS

Introduction : Du fait de ses indications multiples en cancérologie, le recours au cyclophosphamide (Cy), agent alkylant, est fréquent avec un large éventail de posologies; cette multiplicité peut être à l'origine d'erreurs aux conséquences potentiellement dramatiques. En réponse à la publication de l'arrêté du 6 avril 2011, cette étude a pour objectif d'établir un état des lieux des utilisations de ce médicament sur un an, en cancérologie au GHPS, permettant d'identifier les dysfonctionnements potentiels, et de planifier des actions d'amélioration.

Matériels et Méthodes : Protocoles thérapeutiques et statistiques du logiciel CHIMIO (du 01/07/2010 au 30/06/2011); Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé.

Résultats : 1090 poches de Cy ont été préparées pendant les 12 derniers mois pour 4 services spécialisés en cancérologie utilisant le logiciel CHIMIO (Oncologie médicale, Hématologie, Pneumologie et Hépto-gastro-entérologie). Il est prescrit dans 15 localisations différentes, représentant 133 protocoles informatisés (soit 1/5^{ème} du total des protocoles). L'étude des risques fait ressortir un grand nombre de protocoles avec des dénominations parfois proches et des posologies très variées (exprimées en mg/m², en mg/kg ou en dose totale) entraînant une possible confusion au moment de la prescription et de la préparation (volumes à prélever pouvant varier d'un facteur 10). Un manque d'homogénéité des solvants de dilution et des prémédications (sur ou sous utilisation de Mesna) et l'absence de contrôle analytique libérateur systématique ont aussi été relevés.

Discussion/Conclusion : Les actions d'amélioration discutées au Comité de Cancérologie au niveau de la prescription sont la suppression de protocoles non utilisés, la clarification et simplification de leur intitulé, la standardisation des noms abrégés et d'alertes sur les unités des doses, ainsi que l'analyse du contenu de chaque protocole (ajout du Mesna pour les posologies supérieures à 600mg/m² ou pour les posologies totales de plus de 900mg). Les actions d'améliorations pour l'UPCO au niveau de la préparation sont l'instauration de 5 doses standards (800, 900, 1000, 1200 et 1400 mg) couvrant 78 % de la production et permettant l'anticipation des préparations (stabilité de 30 jours), et un contrôle analytique systématique libérateur permettant une mise à disposition plus rapide en cas d'urgence, et une réattribution facile des prescriptions annulées. Une fois les mesures correctives mises en place, leur impact devra être réévalué.

Poster 63

SENSIBILITE DE LA DETECTION DES MUTATIONS DE L'EGFR DANS LES CELLULES TUMORALES DE CARCINOME BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES

C.U. Mai Ba, V. Poulot, E. Mbemba, R. Lacave. Service Histologie-Biologie tumorale (*Pr JF Bernaudin*) et Plate-Forme de Génomique tumorale (*Pr R Lacave*).
Hôpital TENON, 4 rue de la chine 75020 PARIS.

Introduction : Les mutations du gène codant pour le récepteur membranaire au facteur de croissance épidermique (EGFR) chez les patients atteints de carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC) sont prédictives à la réponse au traitement. Après administration prolongée des inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de l'EGFR (Erlotinib® ou Gefitinib®), on observe un échappement thérapeutique et une rechute tumorale. La détection des mutations de l'EGFR sur les cellules tumorales circulantes (CTC) pourrait être un moyen plus facile et non invasif de suivi au cours du traitement.

Matériels et Méthodes : Nous avons utilisé trois lignées cellulaires : H1650, H1975 et H322 issues de CBNPC. Le seuil de détection de mutation des cellules tumorales parmi les cellules sauvages a été évalué par la dilution limite de cellules de lignées mutées H1650/H1975 avec la lignée sauvage H322. Un millilitre de sang a été enrichi avec chaque point d'une gamme de cellules tumorales de la lignée H1650 et H1975. Nous avons comparé le seuil de détection obtenu sur des échantillons ayant préalablement subi un isolement des cellules tumorales, à celui obtenu sur des échantillons n'ayant subi que la lyse des globules rouges. Les cellules tumorales ont été isolées par Ficoll® et OncoQuick®. L'extraction d'ADN des cellules a été réalisée à l'aide du kit QIamp DNA Blood Mini. Le statut des mutations EGFR des trois lignées cellulaires a été vérifié par le séquençage direct. La détection des mutations E746_A750del de l'exon 19 et L858R de l'exon 21 a été effectuée par l'analyse de fragments et par le génotypage utilisant les sondes Taqman® spécifiques, respectivement.

Résultats : Le séquençage direct a mis en évidence les mutations des trois lignées : présence de mutations E746_750del pour la lignée H1650 et de mutations L858R pour H1975 et absence de mutation pour H322. Le seuil de détection était de 100 cellules mutées/10⁵ cellules sauvages soit 1/10⁴. Le seuil de détection de mutation des CT ensemencées dans le sang total ayant subi un Ficoll® ou OncoQuick® était plus significatif (100CT/ml) que celui obtenu directement sur le sang total (1000CT/ml de sang). A 100CT/ml de sang, la détection de mutation ponctuelle L858R réalisée par génotypage Taqman® à l'aide de l'OncoQuick® était plus sensible que celle effectuée avec Ficoll®, (Ct=26 versus 23 ; Ct : threshold cycle).

Conclusion /Discussion : Le seuil de détection des mutations de l'EGFR sur les CT de notre étude était élevé (100CT/ml sang), malgré l'utilisation de la méthode d'isolement des CTC par densité (Ficoll® et OncoQuick®). Ce seuil de détection pourrait être amélioré par une autre technique devant être cependant robuste et fiable.

Poster 65

FINANCEMENT DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX ET TARIFICATION A L'ACTIVITE (T2A): INTEGRATION DE 7 MEDICAMENTS DANS LES GROUPES HOMOGENES DE SEJOUR ET EQUILIBRE BUDGETAIRE AU SEIN DU POLE ONCOHEMATOLOGIE DU GHPS SUR LES 6 PREMIERS MOIS 2011

B Meneglier (1), E Casonato (2), P Bardo(1), C Magneux (1),P Rufat(3), A Bellanger (1),P Tilleul(1) Pharmacie (1) cadre administratif pôle Onco-HématoORPHe(2) DIM (3) GH Pitié Salpêtrière PARIS

Introduction : Depuis 2009,7 anticancéreux jusqu'alors financés en sus de la T2A sont dorénavant intégrés dans le GHS. L'objectif de notre étude est vérifier pour le pôle ORPHe si l'équilibre budgétaire est atteint de façon globale pour les médicaments GHS (financement de 7 anticancéreux génériqués par les GHS produits par le pôle), mais aussi pour les médicaments anticancéreux hors GHS.

Matériel et méthode :

- Médicaments GHS : Comparaison des dépenses réelles de 1.05M d'€ avec le remboursement estimé par l'échelle nationale des coûts (ENC) - Médicaments anticancéreux hors GHS : Comparaison des dépenses réelles de 6.4 M d'€ avec le remboursement « en sus » estimé sur la base du prix CEPS.

Résultats - Discussion:

L'analyse sur le pôle, pour les médicaments inclus dans le GHS, montre que le calcul estimé de la part financée est excédentaire de 236 K€ par rapport aux dépenses constatées (+18%). Pour les médicaments anticancéreux hors GHS, la recette attendue est supérieure de 13 K€ par rapport à la dépense sur la base du prix CEPS. L'analyse par service pour les médicaments du GHS, montre, pour le service d'oncologie, un déficit de 34K€ du fait de l'intégration des 6 anticancéreux. Les services d'hématologie et de radiothérapie sont par contre excédentaires de 270K€ (+29%) : seul un anticancéreux a été inclus dans le GHS et l'arrivée de médicaments génériqués en hématologie a permis de diminuer globalement la dépense. Pour les médicaments anticancéreux hors GHS, la marge obtenue lors des achats auprès des fournisseurs par les pharmaciens permet d'obtenir un léger excédent budgétaire .

Conclusion :

Ce suivi montre que pour le pôle ORPHe, la diversité des GHS produits permet de se rapprocher de l'ENC. Ce travail issu d'une collaboration constante entre pharmaciens, cadre administratif de pôle et direction de l'information médicale constitue un indicateur capital pour la direction des finances et la communauté médicale de l'établissement. Dans le cadre d'une enveloppe budgétaire contrainte (ONDAM), cet effet de levier constitué par l'intégration de médicaments onéreux génériqués dans le GHS ne pourra continuer qu'au prix d'une réévaluation des GHS et d'un rééquilibrage d'activité entre les établissements. L'équilibre budgétaire global pourra être atteint par la poursuite du suivi de juste prescription et la baisse de coûts unitaires permettant ainsi la mise à disposition de nouvelles thérapies.

Poster 66

OBSERVATION D'UNE COHORTE DE PATIENTS SOUS ERLOTINIB POUR LE TRAITEMENT DU CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES (CBNPC)

L. Lalande¹, F. Meunier¹, S. Vuillermoz², P. Misslin¹

¹Service Pharmacie, ²Service Pneumologie, CH St Joseph St Luc, 20 quai Claude Bernard, 69365 Lyon

L'erlotinib est un inhibiteur du récepteur à l'EGF (epidermal growth factor) utilisé pour le traitement des formes avancées de CBNPC, en seconde ligne, ou en maintenance après une 1^{ère} ligne à base de sel de platine. L'objectif de ce travail est d'évaluer en pratique clinique l'utilisation de l'erlotinib ainsi que son efficacité.

Une cohorte de patients traités par erlotinib a été constituée en incluant tous les patients de notre Centre Hospitalier (CH) ayant reçu de l'erlotinib au cours de l'année 2010. Le dossier de chaque patient a été analysé et les informations relatives aux caractéristiques du cancer et au traitement par erlotinib ont été collectées. Les résultats ont été comparés à ceux obtenus dans la littérature.

28 patients ont été inclus dans la cohorte. L'âge moyen au diagnostic est 63±12 ans. 80% des patients ont des antécédents de tabagisme. La moitié des CBNPC ont été diagnostiqués au stade IV et 36% au stade III. Concernant l'histologie, 61% des CBNPC sont des adénocarcinomes et 32% des carcinomes épidermoïdes. 27 patients ont reçu au moins une ligne de chimiothérapie avant l'introduction de l'erlotinib. Un seul patient a reçu l'erlotinib comme traitement de maintenance, le reste des patients l'a reçu en 2^{ème} ligne (15 patients) ou en 3^{ème} ligne et plus (11 patients). 30% des patients ont nécessité une réduction de dose pour mauvaise tolérance. Les principaux effets indésirables (EI) observés sont digestifs dans 2/3 des cas (diarrhées) et cutanés dans ¼ des cas (acné floride) et ont finalement nécessité d'arrêter le traitement pour la majorité de ces patients. La durée moyenne de traitement pour l'ensemble des patients est de 3±4 mois (médiane :1.5 mois). La médiane de survie sous erlotinib est de 2 mois [0.25;26].

Les caractéristiques des patients de notre cohorte sont comparables à celles observées dans la littérature mais les données de survie globale sont moins bonnes. Ceci peut s'expliquer par le fait que l'erlotinib est souvent utilisé dans notre CH en 2^{ème} ligne pour des patients PS2 ou plus. Par comparaison aux chimiothérapies conventionnelles, l'erlotinib présente une toxicité moindre. Ses EI digestifs et cutanés sont cependant responsables de 29% des arrêts de traitement. Une meilleure prise en charge des EI notamment cutanés pourrait permettre de limiter les arrêts de traitement. Par ailleurs, des études récentes semblent montrer une meilleure réponse à l'erlotinib parmi les patients porteurs des mutations activatrices de l'EGFR. En 2010, le statut mutationnel des patients n'était pas déterminé. Depuis 2011, il est effectué en routine de façon à cibler les patients susceptibles d'être de meilleurs répondeurs.

Poster 67

EVALUATION DES EXCES THERAPEUTIQUES CHEZ DES PATIENTS DECEDES UN MOIS APRES UNE CURE DE CHIMIOTHERAPIE

J. Molac, JB Meric, S. Barthier, V. Vigier, A Hattab, C. Van Den Berghe ; E Klement, M Butat.
L'adresse complète : ...Centre médical de Bligny ; 91640 Briis sous Forges

Introduction :

- Cette étude s'intègre dans une démarche médicale, pharmaceutique et éthique de décision de chimiothérapie, et de qualité quant à la prise en charge et droit des patients en fin de vie.
- L'objectif est de déterminer le degré d'excès thérapeutique potentiel parmi les chimiothérapies réalisées chez des patients décédés peu de temps après leur dernière cure.

Matériel et méthodes :

- Etude rétrospective sur des patients atteints de tumeur solide, ayant reçu une chimiothérapie décidée à Bligny, et décédés dans le mois qui suit.
- Recueil de données dans le dossier de soins infirmier et le dossier médical.
- Deux groupes de travail : un pour évaluer les critères de décision (grille), l'autre pour étudier les dossiers traités.

Résultats :

- Sur 30 Patients inclus (âge moyen= 60ans), la moitié était en mauvais état général, et 81% étaient dénutris (albumine<30) avec une adaptation de la posologie (27%).
- Le souhait du patient est retrouvé pour 12 patients (40%); La dernière ligne de chimio est validée en RCP pour 21 patients (70%), avec une réflexion bénéfique/ risque tracée pour 4 patients (20%) la personne de confiance est bien tracée, mais intervient peu dans le projet thérapeutique (25%)
- 28 patients étaient déjà métastatiques, avec au moins 2 sites (40%), 3 sites (17%), et au moins 2 lignes de chimio (40%) avant le début de leur cure, avec des molécules onéreuses (52%) dont 27% de thérapies ciblées, et peu de traitements anticancéreux associés (17%)
- Les causes de décès identifiées pour 25 patients sont soit liées à la progression de la maladie, soit aux complications potentielles de la chimiothérapie, avec 43% des patients en Soins Palliatifs.
- Les avis de l'oncologue et des non oncologues se rejoignent dans la moitié des cas pour confirmer un excès thérapeutique potentiel.

Discussion/conclusion : ...

- Le manque de traçabilité des arguments de prise de décision dans les dossiers contrairement à ceux attestant de la gravité de la maladie, et l'absence de validation dans un tiers des dossiers de RCP peut suggérer un potentiel excès thérapeutique.
- L'oncologue qualifie certaines décisions non prouvées par la littérature car peu d'études se positionnent à partir de la deuxième ligne de chimiothérapie : L'état nutritionnel est bien tracé dans les dossiers même si la dose de chimiothérapie n'est pas toujours adaptée à la dénutrition, à l'origine d'une accélération possible du décès des patients, l'avancée de la maladie apparaissant comme autre cause potentielle de décès.
- Le pharmacien a un rôle à jouer pour faire évoluer les pratiques lors de sa présence en RCP, et les données dans le dossier médical devraient être mieux tracées par le médecin à l'avenir.
- Cette étude effectuée sur un nombre de dossiers limité ne peut donner qu'une réponse partielle : un projet d'étude multicentrique incluant des établissements de lutte contre le cancer est en cours.

BENEFICE DU RETOUR D'EXPERIENCE EN ONCOLOGIE : A PROPOS D'UN CAS

A. Muzard (1), D. Bodet (2), G. Saint-Lorant (1)

1. CHU de Caen, Pharmacie centrale, Avenue de la côte de nacre, 14000 Caen

2. CHU de Caen, Service d'onco-hématologie pédiatrique, Avenue de la côte de nacre, 14000 Caen

Introduction : Le Retour d'Expérience (REX) est une méthode d'analyse des erreurs médicamenteuses dont le recueil est notamment rendu obligatoire pour les établissements hospitaliers dans l'étape E3 du critère 20a de la certification V2010. Cette méthode permet de dégager en comité pluri professionnel les facteurs contributifs et influents à l'origine d'une erreur et de proposer des actions d'amélioration évitant la répétition d'une erreur. Elle a été mise en œuvre dans le cadre d'une erreur liée au circuit du médicament identifiée dans un service d'onco-hématologie pédiatrique.

Matériel et méthodes : A partir du signalement institutionnel de l'injection sur 2 jours de Thymoglobuline® au double de la dose totale de la cure, prévue sur 5 jours, chez un enfant de 6 ans atteint d'aplasie médullaire idiopathique, un Comité pluri professionnel de REX (CREX) a été mis en place associant un médecin et une infirmière du service d'onco-hématologie pédiatrique, un médecin de l'Unité d'Evaluation Médicale, un pharmacovigilant, un pharmacien, un assistant et un interne de la pharmacie. La chronologie de l'évènement a été analysée par deux pilotes : le médecin du service et l'interne en pharmacie. Cette analyse a fait l'objet d'une présentation d'une heure.

Résultats : Les facteurs influents et contributifs identifiés ont été des facteurs techniques : ambiguïté de l'étiquetage qui a fait l'objet d'une action immédiate avec déclaration à la pharmacovigilance et révision de l'étiquetage par le laboratoire. Des facteurs organisationnels ont également été mis en avant (un seul interne de garde, l'absence de vérification de l'historique des dispensations en garde, l'hétérogénéité du renseignement de la durée de délivrance sur l'ordonnance, l'absence de l'utilisation des outils d'information sur le médicament (BCB) par le service. En terme d'environnement, des difficultés récurrentes d'approvisionnement d'origine variées (logistique, rupture) ont participé à la confusion des personnels. Enfin, des facteurs humains (changement de prescripteurs, infirmières sans connaissance suffisante du produit et du protocole et surtout une communication inefficace) ont conduit à cette erreur.

Les actions correctives ont été le non-recours à des protocoles inhabituels le week-end, l'harmonisation de la dispensation, l'information des services sur les ruptures *via* un onglet « pharmacie » sur l'intranet.

Discussion/conclusion : L'approche pluri professionnelle en CREX a permis de favoriser le choix d'actions d'amélioration pragmatiques et pertinentes et les échanges entre les personnels présents sur le circuit du médicament dans un souci d'évitement des erreurs médicamenteuses. Cette méthode qui a été pérennisée est un outil adapté à l'analyse des erreurs médicamenteuses particulièrement sensibles en oncologie.

Poster 69

PRISE EN CHARGE DE L'HEMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE NOCTURNE PAR UN ANTICORPS MONOCLONAL : L'ECULIZUMAB

H. Ottomani¹, S. Bauler¹, G. Galy¹, S. Madene², F. Barraco², C. Pivot¹

¹Service pharmaceutique, ²Service d'hématologie, Groupement Hospitalier Édouard Herriot, Hospices Civils de Lyon

L'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN) est une maladie rare (prévalence : 0,001%) touchant principalement l'adulte jeune, caractérisée par une mutation somatique acquise du gène PIG-A. Elle est responsable d'une sensibilité accrue à l'activité lytique du complément activé, entraînant une anémie hémolytique chronique et la survenue d'accidents thromboemboliques. Le traitement est essentiellement symptomatique (fer, acide folique, immunosuppresseurs, anticoagulants) et nécessite régulièrement des transfusions de concentrés de globules rouges. L'éculizumab, anticorps monoclonal recombinant humanisé, est le premier et seul médicament spécifique indiqué dans le traitement de l'HPN. Il s'agit d'un anticorps anti-C5 qui bloque l'activation de la fraction terminale du complément entraînant l'inhibition de l'hémolyse intravasculaire.

L'objectif de notre travail est d'évaluer l'efficacité, et la tolérance du traitement par éculizumab. Nous avons mené une étude rétrospective observationnelle sur une cohorte de 13 patients atteints d'HPN et traités par éculizumab depuis octobre 2007. Nous avons consulté les dossiers médicaux et analysé les données cliniques, biologiques et thérapeutiques avant et après la mise en place de l'éculizumab.

Chaque patient a reçu le schéma thérapeutique standard par éculizumab (une perfusion intraveineuse de 600 mg chaque semaine pendant les 4 premières semaines puis 900 mg tous les 14 jours). La durée moyenne de traitement est de 28 mois (de 1,5 à 49 mois). Six patients sont devenus transfusions-indépendants, un patient a diminué ses besoins transfusionnels, deux patients ont subi une greffe de moelle osseuse et quatre patients sont restés transfusions-dépendants. On observe chez tous les patients une diminution moyenne de 67,22% du taux de LDH, et une augmentation moyenne de 13,22% du taux d'hémoglobine pour huit patients. Aucun accident thromboembolique n'a été déclaré dans notre cohorte.

L'éculizumab est bien toléré et son coût est estimé à 330 000 euros par an et par patient.

Notre étude montre que 46% des patients deviennent transfusion-indépendants après l'instauration du traitement. On observe également une réduction rapide et durable de l'activité hémolytique induite par le complément (baisse des LDH et augmentation du taux d'hémoglobine pour 2/3 des patients).

Dans les circonstances actuelles de maîtrise des dépenses de santé, une étude coût/utilité pourrait apporter des réponses complémentaires concernant cette nouvelle approche thérapeutique.

Poster 70

TITRE : PRELEVEMENT SECURISE POUR LE CONTROLE DE TENEUR EN ANTICANCEREUX

Chloé Fouché, Claire Peloso, Minh-Tam Baylatry, Catherine Urvoy, Céline Rousseau, Fanny Ducloy, Louis Avakian, Jean-Louis Prugnaud, Anne-Christine Joly

Service : Pharmacie – Unité de Préparations des Anticancéreux et Contrôle (UPAC&C)

Introduction : Les méthodes classiques de prélèvement (PVT) des poches d'anticancéreux (AK) pour le contrôle en teneur utilisent des aiguilles et/ou des dispositifs médicaux coûteux (flacon sous vide). Un adaptateur flacon-seringue disponible dans le commerce et peu coûteux nous semble intéressant pour réaliser en isolateur des PVT sans utilisation d'aiguille afin de respecter nos pratiques de préparation des AK. Notre objectif est de définir et de valider un protocole de PVT simple, rapide, utilisant ce dispositif et répondant à des exigences de sécurité pour le manipulateur (ergonomie), l'environnement (contamination) et la préparation (qualité du PVT).

Matériel et méthodes : Différents protocoles de PVT sont évalués selon 3 critères: faisabilité en isolateur, temps de PVT et qualité de PVT. La qualité du PVT est appréciée par l'absence de contamination du flacon par l'AK (aérosol) et par la valeur de la concentration de l'AK dans la poche. La contamination du flacon est évaluée sur des poches contenant de la fluorescéine avec contrôle visuel sous lampe UV du flacon versus témoin positif. Le protocole retenu est validé auprès des préparateurs, sur 4 AK représentatifs de nos préparations : 1 AK prêt à l'emploi (5 fluorouracile), 1 AK à reconstituer (cyclophosphamide), 1 anticorps monoclonal (rituximab), 1 AK à forte viscosité et utilisé à des faibles concentrations dans un grand volume de dilution (étoposide). Un comparatif du coût des dispositifs utilisés dans notre technique par rapport à celle utilisant des flacons sous vide est réalisé.

Résultats : 8 préparateurs ont réalisé des PVT sur une moyenne de 50 poches par AK. Le protocole de PVT comprend principalement une étape d'homogénéisation de la poche et des phases de rinçage de la seringue. La réalisation et l'ergonomie du PVT sont satisfaisantes. La durée du PVT est de 30 secondes en moyenne. Aucune contamination des flacons par la fluorescéine n'a été observée (25 flacons analysés). La technique est répétable et reproductible, quel que soient le volume de la poche, l'expertise du préparateur et le type d'AK. Le coût du matériel est de 0,65€ par PVT versus 1,93€ avec un flacon sous vide.

Discussion-Conclusion : L'adaptateur flacon-seringue répond à nos attentes. Le protocole de PVT est utilisé en routine et appliqué avec succès à d'autres AK. Le volume prélevé (seringue graduée) peut être adapté à la technique de dosage utilisée. Notre technique, ne nécessitant pas de flacon sous vide, nous permet de réaliser une économie de plus d'un euro par prélèvement. Outre le maintien de la sécurité de nos pratiques, cette étude a permis de sensibiliser les préparateurs à la qualité du PVT pour le contrôle en teneur.

Poster 71

EVALUATION PHARMACO-ECONOMIQUE DE DEUX DISPOSITIFS D'ADMINISTRATION DU 5-FLUOROURACILE EN PERFUSION IV CONTINUE : CASSETTES VS DIFFUSEURS

P.O.PERICHO¹, M. PENAVAYRE¹, S. RAJEZAKOWSKI¹, I. DHERBILLY¹, D. GUEYLARD CHENEVIER¹, M.C. CHARPENTIER², B. DESUCHET², C. AUDEBERT², S. BAUDET², V. VERGER²

1. Service Pharmacie. CHIP de Cognac, Rue Montesquieu, BP15, 16108 COGNAC CEDEX

2. Hôpital de Jour. CHIP de Cognac

Introduction : Notre Unité de Préparation des médicaments de Cancérologie (UPC) dispose actuellement de deux types de dispositifs d'administration du 5-fluorouracile (5-FU) en perfusion IV continue de 44 ou 46h : des diffuseurs élastomériques et des réservoirs (cassettes) de 50 et 100 ml pour pompe à débit réglable. L'objectif de notre étude est d'apporter une aide à la décision pour le choix entre ces deux types de dispositifs.

Matériel et méthodes : L'évaluation (coûts-conséquences) consiste en une analyse comparative des coûts de préparation et d'administration du 5-FU à l'aide de ces deux dispositifs (diffuseur Autofuser[®] 100ml-Basal 2ml/h SYLVERT MEDICAL et réservoirs pour pompe portable Grasby[®] à débit réglable SMITHS MEDICAL) et des conséquences en terme d'incidents d'administration et de désagrément pour le patient.

L'étude des coûts a comporté plusieurs étapes successives :

- Observation des pratiques professionnelles de la préparation à l'UPC à l'administration à l'Hôpital de jour (HDJ).
- Décomposition du processus global en différentes étapes : manipulation par les préparateurs, contrôle de la préparation par le pharmacien hospitalier, administration/pose du dispositif et retrait par les IDE de l'HDJ.
- Détermination des coûts directs : identification des ressources liées à l'activité à évaluer et quantification des besoins matériels pour la préparation et la pose de chaque dispositif et quantification des besoins en personnel.
- Valorisation des ressources : recherche des prix des matériels, valorisation de l'activité du personnel. Cette étape nous a permis de calculer le coût global moyen de chaque dispositif.

L'étude des conséquences a consisté à relever pendant 2 mois les incidents d'administration (déclenchements de l'alarme de la pompe, retard de diffusion du 5-FU) et le désagrément occasionné au patient par le port du dispositif : notation sur une échelle de 0 à 10, à l'aide d'une grille de recueil des données.

Résultats : Le coût global d'une cassette de 50ml est de 75,56€ dont 10,45€ de coût-personnel et de 78,23€ dont 11,92€ de coût-personnel pour une cassette de 100ml. La location de la pompe portable représente 60% du coût total. Le coût global d'un diffuseur est de 28,65€ dont 6,60€ de coût-personnel. Vingt-six patients ont été inclus dans l'étude (18 avec cassette et 8 avec diffuseur). Dix-sept des 18 patients avec cassette (94,5%) ont retourné au total 38 grilles (sur 62 communiquées). Six des 8 patients avec diffuseur (75%) ont retourné 14 grilles sur 23. Les patients qui n'avaient pas retourné la grille de recueil ont été interrogés lors de leur séance suivante. Neuf déclenchements d'alarme des pompes (14,5%) ont été notifiés avant la fin de l'administration (présence de bulles d'air dans la tubulure). Il n'y a pas de différence significative de déclenchement de l'alarme entre les cassettes de 50ml et celles de 100ml. Aucun incident d'administration n'a été relevé pour les 23 diffuseurs posés. Le désagrément occasionné par le port des dispositifs a été évalué en moyenne par les patients à 3,6 sur 10 pour les diffuseurs et à 2,4 sur 10 pour les cassettes (différence non significative).

Discussion/Conclusion : Une cassette coûte en moyenne 48€ de plus qu'un diffuseur (surcoût lié en grande partie à la location de la pompe) avec une probabilité de survenue d'incidents (alarme et arrêt de la pompe générateurs de stress pour le patient) de près de 15%. La préparation des cassettes est également plus chronophage (+40% de temps) ce qui participe également au surcoût. Le désagrément occasionné par le port du dispositif est identique entre cassettes et diffuseurs. L'analyse des données concernant le désagrément occasionné par le port d'un dispositif de perfusion continue a montré une certaine confusion entre le désagrément occasionné par le dispositif lui-même et celui lié aux effets indésirables des chimiothérapies associées. De fait, le désagrément occasionné par le dispositif est difficilement interprétable. L'utilisation systématisée des diffuseurs à la place des cassettes engendre pour la PUI une augmentation des dépenses liées au prix d'achat des diffuseurs (+ 2,40€ par dispositif). Néanmoins selon les perspectives du patient et de l'établissement, les résultats sont clairement en faveur de l'utilisation des diffuseurs.

Poster 72

ETUDE DE LA STABILITE D'UNE SOLUTION DE BORTEZOMIB A 1MG/ML CONDITIONNEE EN SERINGUE DE POLYPROPYLENE APPLICATION A LA PRATIQUE QUOTIDIENNE D'UNE UNITE DE PREPARATIONS DES CYTOTOXIQUES

Auteurs : M. PERISSUTTI, J. VIGNERON, H. ZENIER, I. MAY, B. DEMORE
Pharmacie, CHU de Nancy, Hôpital Brabois, Allée du Morvan
54511 Vandoeuvre les Nancy, France

Introduction

Le bortézomib est un produit coûteux dont la stabilité de la solution reconstituée en flacon ou conditionnée en seringue n'est que de 8h à 25°C sel on les données du laboratoire, et de 5 jours à 5°C selon la publication d'André et al, Ann Pharmacotherapy 2005;39:1462-66. Cette courte durée rend impossible l'anticipation de la préparation des seringues et la conservation puis la réattribution, selon une procédure sécurisée, d'une seringue dont l'administration serait reportée ou annulée au-delà de cette limite.

Objectif

Etudier la stabilité d'une solution de bortézomib à une concentration de 1 mg/mL conservée dans une seringue de polypropylène sur une durée de 35 jours, telle qu'elle est préparée pour le service d'hématologie, afin de pouvoir anticiper la préparation des seringues, offrir une disponibilité immédiate du produit au patient mais en s'assurant d'aucune perte économique, grâce à la réattribution des seringues dont l'injection serait reportée ou annulée.

Matériel et méthode

Quatre seringues ont été préparées après reconstitution de 3,5 mg de bortézomib avec du NaCl 0,9% pour obtenir une concentration de 1 mg/mL. Deux ont été conservées au réfrigérateur et deux à température ambiante. Les critères de stabilité sont une perte de principe actif inférieure à 5% et une apparition de produits de dégradation jusqu'à un taux limite de 1 %. L'analyse de la solution de bortézomib a été effectuée par chromatographie liquide haute performance avec une méthode validée ainsi qu'un examen visuel pour chaque seringue à J0, J2, J4, J7, J14, J21, J28 et J35.

Résultats et discussion

Pour les deux types de conservation, la stabilité physique a été établie, ainsi qu'une concentration supérieure à 95% de la concentration initiale pendant 35 jours pour la conservation au réfrigérateur et 28 jours à température ambiante. Trois produits de dégradation sont apparus lors de la conservation au réfrigérateur et le pourcentage total de produits de dégradation détectés reste inférieur à 0,4% jusqu'à J35. Pour la conservation à température ambiante, six produits de dégradation sont apparus et le pourcentage de produit de dégradation détecté atteint 3% à J35. Le bortézomib n'ayant pas de monographie à la pharmacopée européenne, il n'y a pas de donnée sur les impuretés et leur seuil d'acceptabilité. La valeur limite a été fixée à 1% de la somme des surfaces de tous les pics présents. La solution de bortézomib à 1 mg/mL conservée en seringue entre 2 et 8 °C est stable pendant 35 jours, celle conservée à température ambiante est stable 14 jours.

Conclusion

La stabilité prouvée de 35 jours lors de la conservation entre 2 et 8 °C a permis au sein de l'unité de préparation des cytotoxiques de Brabois d'anticiper les préparations standardisées et d'avoir une mise à disposition immédiate de la seringue lors de l'arrivée du patient dans le service, et cela sans risque de perte économique puisque lorsque la cure est reportée ou annulée, la seringue peut être conservée puis réattribuée, après ré-étiquetage selon une procédure sécurisée, à un autre patient au lieu d'être détruite.

Poster 73

APRES UN CANCER DU SEIN : PLACE DU PHARMACIEN DANS UN PROGRAMME D'EDUCATION THERAPEUTIQUE.

E. Petit-Jean, T. Petit, F. Pfeil, D. Exinger, D. Prébay

Centre de lutte contre le cancer « Paul Strauss » : 3, rue de la Porte de l'Hôpital 67065 STRASBOURG

Introduction : un programme d'éducation thérapeutique (ETP) pluridisciplinaire a démarré au Centre Paul Strauss (CPS) afin d'améliorer la qualité de vie des patientes ayant été traitées pour un cancer du sein. Il comporte plusieurs ateliers : diététique, activités physiques, bien-être, contact avec une association et thérapeutique et suit le cahier des charges de la HAS. La séance pharmaceutique a pour objectif l'amélioration de la tolérance et de l'observance des patientes à leurs traitements (hormonothérapie et/ou inhibiteurs de la tyrosine kinase). L'objet de la communication est l'évaluation de cet atelier.

Matériel et méthodes : l'atelier se déroule sur 1 heure en présence d'un pharmacien, d'un interne et d'une infirmière ayant les compétences requises en ETP. A la fin de cette séance, des documents sur le bon usage des thérapies médicamenteuses sont remis aux patientes. La séance fait l'objet d'une évaluation globale et spécifique qui doit aboutir à des propositions de mesures d'amélioration. Celles-ci sont ensuite validées par le comité de pilotage du programme.

Résultats : au total, 9 patientes sont incluses dont l'âge moyen est de 52,3 ans. 33% (n=3/9) des patientes ont arrêté le programme en cours. D'une façon générale, les patientes sont satisfaites par le programme, l'organisation et l'accueil des intervenants. Le nombre de patientes présentes à la séance pharmaceutique est de 67% (n=4/6). L'enquête de satisfaction réalisée démontre l'intérêt de l'atelier par une amélioration de la compréhension du traitement et un meilleur contrôle des effets indésirables chez les patientes ayant suivi la séance. Parmi les attentes des patientes, 4 thèmes sont identifiés, dont un (sur la fatigue) n'a pas été abordé. Concernant les fiches de bon usage, le contenu est expliqué lors de la séance. La durée de la séance a dépassé le temps initialement prévu. Certains points restent encore à évaluer : l'impact sur l'observance, les compétences acquises, le nombre de séances nécessaire et la clarté des documents.

Discussion/conclusion : cette évaluation a permis diverses mesures d'amélioration : augmentation du temps de la séance, création de nouveaux outils d'évaluation, introduction d'un nouveau thème... Afin d'améliorer l'observance des patientes polymédicamenteuses et ayant des difficultés avec leurs traitements, un lien avec les pharmaciens d'officine va être mis en place pour celles qui le souhaitent. D'autres questions ont été soulevées lors des ateliers : le suivi de la patiente tout au long du traitement médicamenteux après l'ETP par une consultation pharmaceutique au moment de la surveillance médicale. Le besoin de mettre en place un ETP spécifique aux patientes de plus de 70 ans doit aussi faire l'objet d'une étude.

Poster 74

MONTAGES DE PERFUSION : RECUEIL DES PRATIQUES DANS UN CENTRE REGIONAL DE LUTTE CONTRE LE CANCER

Nadia Gastaut, Sylvain Poujol, Frédéric Pinguet

Pharmacie, Centre Régional de Lutte contre le Cancer Val d'Aurelle – Paul Lamarque,
208 rue des Apothicaires - Parc Euromédecine - 34298 Montpellier Cedex 5

Introduction : Les pratiques de perfusion nécessitent des montages souvent complexes associant plusieurs lignes branchées à diverses rampes et robinets. Ce constat a été réalisé lors d'un état des lieux de 6 services de soins du CRLC. L'objectif de notre travail a été d'évaluer les pratiques de montage de perfusion et d'apporter des améliorations dans le référencement des dispositifs médicaux de la pharmacie à usage intérieur (PUI).

Matériel et méthodes : Dans un premier temps, des observations directes des montages de perfusion au lit des malades ont été réalisées un jour donné et ce à différents niveaux: les modalités d'utilisation du perfuseur avec robinet 3 voies, le seul référencé; le nombre de robinets utilisés par rampe à 5 voies; la fermeture des robinets en fin de perfusion; l'utilisation de valves anti-retour pour les perfusions de morphine. Dans un second temps, un questionnaire a été rempli auprès des infirmières.

Résultats : L'étude comptait 41 patients. Les observations ont montré que 72% des robinets 3 voies des perfuseurs étaient retirés, 50% des robinets de la rampe à 5 voies étaient utilisés, 100% des robinets restaient ouverts alors que la perfusion était finie, 50% des perfusions de morphine étaient réalisées sans valves anti-retour dont 33% directement sur la rampe. L'interrogatoire des 25 infirmières était en adéquation avec les pratiques observées : 84% des infirmières enlèvent le robinet des perfuseurs, 92% souhaiteraient le référencement de perfuseur 1 voie et 72% le référencement des rampes à 3 voies. 80% des soignants ferment les robinets de perfusion seulement lors d'un autre soin. Par contre 86% des infirmières disent utiliser systématiquement une valve anti-retour lors de perfusion de morphine.

Discussion/Conclusion : Un référencement de perfuseurs simples à la PUI semble judicieux sachant que les robinets 3 voies des seuls perfuseurs référencés à ce jour sont retirés dans la majorité des cas. Ceci permettrait de diminuer le risque infectieux associé aux manipulations inutiles, une économie et un gain de temps pour les soignants. Dans la mesure où seule la moitié des robinets des rampes à 5 voies est utilisée, la mise à disposition des soignants de rampes à 3 voies éviterait un gaspillage. Il faudrait sensibiliser les infirmières sur l'importance de l'utilisation des valves anti-retour associées aux perfusions de morphine ainsi que sur le risque de reflux à l'intérieur des tubulures lorsque les robinets sont laissés ouverts une fois la perfusion terminée.

Poster 75

MISE EN PLACE DE L'ANALYSE PHARMACEUTIQUE EN HOSPITALISATION COMPLETE EN ONCOLOGIE - BILAN A 3 MOIS

N. Pluja-jean, B Chanut, F Blanc-legier, F de Crozals
Service pharmacie, Institut Sainte Catherine 1750 chemin du Lavarin 84000 Avignon

Introduction :

Grâce à l'informatisation du dossier médical et de ses prescriptions, la pharmacie a mis en place depuis avril 2011 la validation pharmaceutique sur un service d'hospitalisation, dans l'objectif d'harmoniser les prescriptions et de diminuer le nombre de ligne de traitements en soins palliatifs.

Matériel et méthodes :

L'informatisation de notre dossier patient et des prescriptions permet journalièrement une analyse pharmaceutique de 22 lits en hospitalisation complète cancérologique. Sur un fichier excell, sont recueillis les données patients, les données biologiques, les données sur sa pathologie cancéreuse et ses projets thérapeutiques oncologiques, les motifs d'hospitalisation, ainsi que les médicaments prescrits en s'intéressant plus particulièrement aux classes thérapeutiques suivantes: nutrition parentérale, anti-infectieux, les HBPM, facteurs de croissance et les médicaments de l'occlusion. Toute intervention pharmaceutique est tracée sur le dossier / motif d'intervention.

Résultats :

Avec un recul de 3 mois, 173 prescriptions ont été analysées. La répartition des patients est 34% de femmes et 66% d'hommes, 62% ont un âge inférieur à 70 ans. La localisation majoritaire est bronche-poumon.

Concernant les données biologiques 13% ont un bilan hépatique perturbé et 18% un bilan rénal perturbé.

Les motifs d'hospitalisation sont les suivants: 62% une altération de l'état général et 38% pour une chimiothérapie. La représentation des classes thérapeutiques se répartit ainsi: 88% des prescriptions incluent des antalgiques, 35% des prescriptions concernent des ATB, 35% des HBPM, 28% nutrition parentérale, 9% les médicaments de l'occlusion. 44 prescriptions ont fait l'objet d'une intervention pharmaceutique.

Conclusion :

cette approche permet de développer la pharmacie clinique, une prise en charge multidisciplinaire des patients, de diminuer la iatrogène médicamenteuse mais aussi de diminuer le nombre de lignes de prescriptions surtout dans le cadre des prises en charge palliatives.

ETUDE DE LA REGULATION GENIQUE DE BIM DEPENDANTE DE BCL-2

I. Pobel, A Savry, M. Carre, C. Chacon, N. Mc Kay, D. Braguer V. Bourgarel-Rey
CRO2, INSERM U911, Faculté de Pharmacie, 27 Bd Jean Moulin, 13005 MARSEILLE

Introduction : L'apoptose est le mécanisme de mort cellulaire le plus fréquemment activé par les molécules anticancéreuses. La famille Bcl-2 (B-cell lymphoma2) composée de membres anti-apoptotiques (tels que Bcl-2) et pro-apoptotiques (tel que Bim) régule étroitement ce processus. La surexpression de Bcl-2 est souvent associée aux cancers, ainsi qu'à la résistance aux traitements. Cependant, d'autres travaux ont paradoxalement montré que la surexpression de Bcl-2 pouvait entraîner une sensibilité inattendue aux agents anti-microtubule (MTAs) dans des cellules de cancers ovariens et de cancer bronchique non à petites cellules (A549). Nous avons précédemment montré que l'augmentation de l'expression de la protéine pro-apoptotique Bim, dans les cellules A549 surexprimant Bcl-2 est responsable de cette sensibilité accrue aux MTAs. Afin de mieux comprendre comment la surexpression de la protéine anti-apoptotique Bcl-2 augmente la sensibilité au paclitaxel, nous étudions la régulation génique de Bim dépendante de Bcl-2 dans ces conditions expérimentales. Matériel et méthodes : Nous avons utilisé la technique du gène reporteur qui consiste à transférer un plasmide pGL3-luciférase contenant le promoteur de Bim dans les cellules A549 pUse et Bcl-2 afin d'étudier l'activation transcriptionnelle de Bim. La localisation de facteurs de transcription potentiels a été étudiée par immunofluorescence et microscopie confocale.

Résultats : l'activité transcriptionnelle de Bim est augmentée d'un facteur $2,3 \pm 0,2$ ($p < 0,001$; $\alpha = 5\%$) dans les cellules A549 surexprimant Bcl-2 versus les A549 pUse. De plus le facteur de transcription Foxo3a a une localisation nucléaire uniquement dans les cellules A549 Bcl-2 signant son activation dans la régulation de Bim dépendante de Bcl-2.

Cette activation est diminuée, d'un facteur $2,7 \pm 0,3$ ($p < 0,001$; $\alpha = 5\%$) lorsqu'on utilise un promoteur de Bim muté sur les sites de fixation de Foxo3a.

Discussion/conclusion : Nos travaux mettent en lumière la complexité du réseau des protéines de la famille Bcl-2 dans la réponse aux MTAs. La spécificité de Bim dans la réponse aux MTAs est peut être liée à sa localisation microtubulaire. Ces travaux ouvrent la voie à une étude translationnelle visant à corrélérer l'expression des protéines Bcl-2 et Bim à la réponse aux MTAs de patients atteints des cancers bronchiques non à petites cellules.

Poster 77

CONTAMINATION DES SURFACES ET DES PERSONNES PAR DES ANTICANCEREUX : QUELLES PRATIQUES ? QUELLES INFORMATIONS ?

L. Danguy des Déserts, B. Potelle, V. Gesbert, M. Lebas-Certain, F. Le Mercier
Hôpital Ambroise Paré, (AP-HP), 9 avenue Charles de Gaulle 92100 Boulogne-Billancourt

Introduction : La procédure validée en 2005 sur la conduite à tenir en cas de contamination des surfaces et des personnes par des anticancéreux n'ayant pas été audité récemment et malgré le caractère heureusement exceptionnel de ce type d'incident, notre étude se propose de s'assurer d'une part que le personnel soignant connaît et applique ce protocole et d'autre part, qu'un kit de décontamination complet est bien présent dans chaque unité de soins.

Matériel et méthodes : Notre questionnaire comporte trois items principaux : conduite à tenir en cas de contamination des surfaces, des personnes et composition du kit. L'équipe pharmaceutique a interrogé le personnel soignant (médecins seniors et juniors ; cadres infirmiers ; infirmier(e)s ; étudiants infirmiers) et a vérifié la présence de kit dans les huit services concernés (hospitalisation et hôpital de jour ; pneumologie, dermatologie, hématologie, pédiatrie, hépato-gastroentérologie).

Résultats : 25 questionnaires ont été recueillis (7 médecins, 18 paramédicaux).

- Aucune personne ne sait où est archivée la procédure. *Concernant la conduite à tenir en cas de contamination des surfaces, 44 % (11/25) du personnel se souvient de la procédure à appliquer pour récupérer des anticancéreux liquides, contre 24 % (6/25) pour les formes en poudre. 64% (16/25) des personnes savent qu'il faut utiliser 2 paires de gants pour décontaminer et 80% (20/25) qu'il faut éliminer le matériel de décontamination et l'équipement de protection individuelle (EPI) dans la bonne filière des déchets. * Concernant la conduite à tenir en cas de contamination des personnes, celle-ci est connue pour 76% (19/25) pour une projection oculaire, et en cas de piqûre hors AES, 72% (18/25) la déclareraient à la Médecine du travail.

- Par ailleurs, seulement 4 kits ont été retrouvés parmi les 8 services, et les gants/casaques étaient tous périmés ; tous ignoraient également la localisation du kit dans le service. Après réflexion, les trois quarts du personnel (19/25) l'auraient plutôt cherché dans le poste de soin (ce qui est le cas). Concernant à la fois l'EPI et le matériel de décontamination, seules 4 personnes sur 25 savent décrire la composition exacte du premier et aucune pour le deuxième.

Discussion/conclusion : Au vu des résultats de l'enquête peu satisfaisante, la procédure a été revalidée par la pharmacie et le service d'hygiène. Après restitution des résultats aux services, cette procédure et le kit de décontamination complet ont été réinsérés avec présentation/formation aux différents personnels.

Poster 79

MISE EN PLACE D'UNE PROCEDURE DEGRADEE DE PRODUCTION DE CYTOTOXIQUES : EVALUATION TECHNIQUE DE 2 SYSTEMES CLOS ET TEST DE REMPLISSAGE ASEPTIQUE

A Savry¹, Y Bennis¹, S Roubaud², L Gauthier-Villano¹, PPisano¹, B Pourroy¹

¹Oncopharma Timone, 264 rue St Pierre 13005 Marseille, ²Clinique Plein ciel - 122 Av du Dr Donat 06250 Mougins

Introduction : La reconstitution d'anticancéreux expose à 2 risques : pour le patient en cas de contamination microbiologique du produit fini et pour le manipulateur en cas de contamination chimique. Nous avons évalué sur le plan pratique 2 dispositifs sécurisés de préparation des anticancéreux : Phaseal® et Spiros/Genie®, qui ont démontré leur efficacité dans la prévention des contaminations chimiques (De Puijck, *Lett Appl Microbiol*, 2008). Nous avons ensuite réalisé un test de remplissage aseptique (TRA) afin de valider notre procédé de préparation aseptique conformément aux Bonnes Pratiques de Préparation (BPP).

Matériel et méthodes : L'évaluation technique des dispositifs a été réalisée par 3 préparateurs et 2 pharmaciens. La fertilité du milieu de culture utilisé pour le TRA (Klerkit, Shield Medicare®) est certifiée par le fournisseur. Les manipulations sont effectuées en ZAC classée C, selon une procédure détaillée permettant d'éviter les contaminations microbiologiques et validée sur 2 sites hospitaliers différents. Chaque TRA comprend 6 étapes représentatives des manipulations effectuées en routine et permet de produire 10 unités. 3 préparateurs ont réalisé chacun 1 TRA avec les 2 dispositifs et 1 avec un Spike classique (Codan®). Le test est déclaré conforme en l'absence de toute contamination sur les 30 unités produites. En parallèle, des prélèvements de surfaces et d'air de la ZAC ont été réalisés.

Résultats : Certaines manipulations sont plus délicates à réaliser avec Phaseal® qu'avec Spiros® (mise en place du spike, connexion à une seringue, injection dans une poche). De plus, le risque de piqure est inexistant avec Spiros® alors qu'il est faible avec Phaseal®. En revanche, Spiros® permet difficilement de prélever l'ensemble du liquide d'un flacon. D'autre part, sur les 9 TRAs réalisés, 1 des unités est revenue positive suite au développement de *Bacillus sp.* Lors de cette manipulation, la procédure de décontamination du matériel n'avait pas été respectée. L'application de la procédure lors d'un nouveau test a permis d'obtenir un test conforme. Les prélèvements de surfaces et d'air étaient conformes aux BPP.

Discussion/conclusion : Les utilisateurs sont satisfaits de ces systèmes clos. Les 2 systèmes préviennent les risques de contamination microbiologique des préparations si la procédure de décontamination est respectée. Une préférence est portée à Spiros® pour sa plus grande facilité d'utilisation. Toutefois, certains problèmes restent à résoudre avec ce dispositif : absence de modèle adapté aux petits flacons, risque d'incompatibilité de la pointe en polycarbonate avec certains anticancéreux tels que le busulfan injectable.

Poster 80

EFFICACITE ET TOLERANCE DE DEUX NOUVEAUX AGENTS ANTIMICROTUBULES EN UROLOGIE.

S. Peyrat¹, MC Loustalot¹, L. Ayach¹, JL Deville², C. Dupuis², L. Gauthier-Villano¹, B. Pourroy¹, P. Pisano¹

¹Oncopharma, ²Oncologie Médicale, CHU TIMONE, 264 rue St Pierre 13005 MARSEILLE

Introduction: La vinflunine (VFL-Javlor®) et le cabazitaxel (CBX-Jevtana®) sont deux nouveaux agents antimicrotubules ayant obtenu leur AMM en septembre 2009 et mars 2011 respectivement. Ils sont indiqués en monothérapie de 2^{ème} ligne respectivement dans le traitement du carcinome urothélial à cellules transitionnelles avancé ou métastatique et le traitement du cancer de la prostate métastatique hormonorésistant.

Matériels et méthodes: Nous rapportons les données d'efficacité et de tolérance des patients traités par CBX ou VFL dans notre établissement. L'efficacité a été évaluée sur l'état clinique mais aussi sur l'analyse de l'imagerie (scanner et scintigraphie osseuse) pour la VFL et l'évolution des taux d'Antigène Prostatique Spécifique (PSA) pour le CBX. La tolérance de ces traitements a quant à elle été suivie en relevant les grades de toxicité rencontrés au cours des cures.

Résultats: Pour la VFL, 4 patients (3 hommes et 1 femme, âge médian 68 ans) ont été traités pour un carcinome urothélial métastatique. Conformément à l'AMM, la VFL a été prescrite en 2^{ème} ligne chez des patients présentant un Performans Status ≤ 2 prétraités par platine. Pour les 4 patients, la posologie de la 1^{ère} cure a été réduite à 280 mg/m² en raison d'une pré-irradiation pelvienne. Pour un patient, les 3 cures suivantes ont été réalisées à la dose de 320 mg/m² et malgré une progression hépatique et osseuse et l'apparition de nouveaux foyers au scanner, une amélioration clinique a été constatée (résorption d'oedèmes). Chez un 2^{ème} patient, une progression de l'ensemble des masses pelviennes a été observée après 3 cures. Pour les 2 autres patients, une seule cure a été administrée en raison de la survenue d'une aplasie fébrile avec sepsis sévère. A ce jour, 2 patients sont décédés et les 2 autres ont changé de ligne de traitement. Pour le CBX, 2 patients de 64 et 76 ans ont été traités pour cancer de la prostate métastatique. Le CBX a été utilisé en 3^{ème} et 4^{ème} ligne à la posologie de 25 mg/m² toutes les 3 semaines associées à 10 mg de prednisone. Pour l'un d'eux, le taux de PSA a chuté de 71.3 % après 4 cures avec atténuation de l'hyperfixation à la scintigraphie. La diminution du PSA a été de 84.3 % après 2 cures pour le second. La tolérance digestive du traitement a été mauvaise chez les 2 patients (diarrhée de grade III). A ce jour, le traitement a été suspendu chez un patient présentant un bon état général. Pour le 2nd, le traitement est poursuivi à une posologie réduite (20 mg/m²) en raison de diarrhées.

Discussion/conclusion: L'efficacité de la VFL semble sujette à caution au regard de la mauvaise réponse observée. Le CBX semble lui démontrer une réelle efficacité avec une amélioration de l'état général et une nette diminution du PSA malgré un profil de tolérance digestive médiocre. Une étude à plus long terme et sur un nombre plus important de patients reste cependant nécessaire pour appréhender au mieux l'intérêt de ces 2 molécules en pratique clinique.

Poster 81

UTILISATION DU METHOTREXATE EN INJECTION INTRAVITREENNE DANS LE LYMPHOME INTRAOCULAIRE

A. Quintard ⁽¹⁾, M. Wawrzyniak ⁽¹⁾, M. Bonatti ⁽²⁾, G. Cartry ⁽²⁾, E. Duplissy ⁽¹⁾

(1) Service Pharmacie, 20 Avenue du Languedoc, 66046 Perpignan, CH Perpignan

(2) Service d'Ophtalmologie, 20 Avenue du Languedoc, 66046 Perpignan, CH Perpignan

Le lymphome intraoculaire (LIO) trouve son origine au niveau du système nerveux central avec une localisation initiale rétinienne. Il prend le plus souvent la forme d'une hyalite (trouble vitréen) avec présence de foyers rétiniens, et doit être suspecté devant toute uvéite traînante.

Une chimiothérapie systémique associée à une radiothérapie ou une polychimiothérapie systémique combinée à une autogreffe de moelle osseuse constituent les traitements de référence du LIO. En cas de rechute purement oculaire, certains patients peuvent être traités par injection intravitréenne de méthotrexate.

Nous rapportons le cas d'un patient de 68 ans atteint d'un lymphome cérébral avec récurrence intraoculaire révélé par une hyalite antérieure à l'œil gauche.

Monsieur R., ayant pour antécédent un lymphome cérébral primitif en rémission complète, consulte au CH de Perpignan en Juin 2009 pour des troubles visuels et une hyalite, dévoilant par la suite la présence de nombreuses lésions pigmentaires et atrophiques évocatrices d'une localisation intraoculaire.

Compte tenu de ses antécédents et d'une suspicion de LIO, il est adressé en consultation dans un centre hospitalier de référence en ophtalmologie afin de réaliser une vitrectomie, qui aboutit en Novembre 2009 au diagnostic de lymphome intraoculaire unilatéral gauche, sans récurrence cérébrale.

En Avril 2010, après réunion de concertation pluridisciplinaire, il a été décidé d'initier un protocole comprenant des injections locales intra-vitréennes de méthotrexate (MTX) : 400 µg de MTX à chaque injection deux fois par semaine pendant 4 semaines (phase d'induction), puis une fois par semaine pendant 4 semaines (phase de stabilisation), puis une fois par mois pendant 5 mois (phase de consolidation).

Le seul effet indésirable relevé a été une épithéliopathie cornéenne marquée durant la phase d'induction, qui s'est résolue progressivement lors de la phase de consolidation par un simple traitement trophique.

En fin de traitement en Juin 2011, l'examen du fond de l'œil ne montrait pas de nouveaux signes de hyalite ni de nouvelles lésions rétiniennes, et le patient a été jugé en rémission totale.

Plusieurs cas de patients traités selon ce schéma ont été décrits dans la littérature : cette utilisation permet en général d'obtenir une rémission clinique au prix d'effets indésirables tolérables. Le MTX injecté sous cette forme présente l'avantage de ne pas entraîner de toxicité générale et de ne pas générer de toxicité rétinienne.

(1) Justine R. Smith, James T. Rosenbaum, David J. Wilson, Nancy D. Doolittle, Tali Siegal, Edward A. Neuwelt, Jacob Pe'er, *Role of Intravitreal Methotrexate in the Management of Primary Central Nervous System Lymphoma with Ocular Involvement*, *Ophthalmology*, 2002, 109: 1709–1716

(2) Frenkel S., Hendler K., Siegal T., et al., *Intravitreal methotrexate for treating vitreoretinal lymphoma: 10 years of experience*, *Br J Ophthalmol*, 2008, 92: 383-388

Poster 82

EVALUATION DE LA TOLERANCE DE L'IPILIMUMAB DANS LE TRAITEMENT DU MELANOME METASTATIQUE

E. Levigoureux¹, E. Franchon¹, F. Ranchon¹, N. Vantard¹, R. Lecointre¹, C. Gourc¹, N. Poulalhon², C. Wyss¹, V. Schwiertz¹, C. Rioufol^{1,3}.

1- Unité de Pharmacie Clinique Oncologique, Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon ;
2- Service de Dermatologie, Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon ; 3- Université Claude Bernard Lyon 1, EMR3738.

Introduction : L'Ipilimumab, anticorps monoclonal ciblant l'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques, est indiqué dans le traitement du mélanome avancé chez les patients adultes ayant reçu au préalable un traitement en situation métastatique. Ce médicament, déjà commercialisé aux Etats-Unis sous le nom de Yervoy®, a d'abord bénéficié en France d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative en Octobre 2010 puis d'une ATU de cohorte depuis Juillet 2011. L'objectif de ce travail est d'évaluer la tolérance de l'Ipilimumab dans les conditions d'utilisation de l'ATU.

Matériel et méthodes : Cette étude rétrospective inclut tous les patients traités dans le service de Dermatologie du Groupement Hospitalier Sud des Hospices Civils de Lyon par de l'Ipilimumab à la dose de 3mg/kg tous les 21 jours entre le 29 Octobre 2010 et le 31 Août 2011. Les critères de sélection étaient conformes à l'ATU nominative : patients adultes atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique) et ayant déjà reçu des traitements antérieurs. Pour chaque patient, le nombre de cures, la dose reçue et les éventuels effets indésirables ont été recueillis.

Résultats : 19 patients (16 hommes et 3 femmes) ont été traités par Ipilimumab : 10 ont reçu la totalité du traitement d'induction soit 4 cures. Aucun patient n'a reçu un traitement de ré-induction comme prévu dans l'ATU. Pour les 9 autres patients, 8 sont décédés en cours de traitement suite à l'évolution de la maladie. Le taux de survie globale au bout de 10 mois est de 53%. Concernant la tolérance du traitement, 68% des patients ont présenté des effets indésirables : diarrhées (32%), nausées (21%), douleurs abdominales (21%), asthénie (16%), toux (16%) et des myalgies (16%). Pour un patient, l'Ipilimumab a dû être interrompu dès la 1^{ère} cure pour diarrhées profuses. Il n'existe pas de sexe ratio dans la fréquence de survenue de ces effets. Leur délai d'apparition varie de 1 semaine après la 1^{ère} cure à 2 semaines après la 4^{ème} cure mais aucune toxicité immédiate n'a été observée.

Discussion/conclusion : Une étude publiée en 2010 sur 131 patients traités par Ipilimumab (3mg/kg) montre des résultats similaires concernant les troubles digestifs (diarrhées, nausées, constipation, vomissements, douleurs abdominales), retrouvés dans 25%, et l'asthénie (42%) mais diffère par la présence de réactions immunitaires extra-digestives avec manifestations dermatologiques et endocrines (61%) [1]. Aucune réaction similaire n'a été observée à ce jour dans la cohorte.

Cette première étude montre des premiers résultats encourageants sur la tolérance de l'Ipilimumab dans le traitement du mélanome métastatique. En terme d'efficacité, la littérature [1] a montré un gain de survie de 4 mois ce qui est encourageant pour un traitement de seconde ligne avec un rapport bénéfice/risque satisfaisant. Le nombre de sujets ainsi que la durée de suivi sont cependant limités : cette étude devra être poursuivie pour confirmer ou non ces tendances.

[1] F. Stephen Hodi et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma; N Engl J Med 2010; 363:711-23.

Poster 83

REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE IMMEDIATES AU PACLITAXEL : ETUDE RETROSPECTIVE CHEZ 62 PATIENTS

E. Levigoureux¹, J. Bonhomme¹, A. Combre¹, C. Wyss¹, F. Ranchon¹, L. Gérinière², N. Vantard¹, E. Franchon¹, C. Gourc¹, R. Lecointre¹, V. Schwiertz¹, C. Rioufol^{1,3}.

1- Unité de Pharmacie Clinique Oncologique, 2. Service de Pneumologie, Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon. 3. Université Claude Bernard Lyon 1, EMR3738.

Introduction : Bien que les Réactions d'HyperSensibilité (RHS) immédiates au paclitaxel (hypo ou hypertension, dyspnée, urticaire, bronchospasme, choc) soient largement décrites dans la littérature, l'incidence et les facteurs favorisant la survenue de ces réactions ne sont pas clairement identifiés [1-3]. De récentes interrogations des prescripteurs suite à la survenue d'un cas grave de RHS dans le contexte de l'indisponibilité en dexchlorphéniramine utilisée pour la prémédication et de l'utilisation d'un générique du Taxol[®], ont conduit à la mise en place d'une étude afin d'évaluer la fréquence et les conditions de survenue de ces réactions.

Matériel et méthodes : Toutes les administrations de paclitaxel réalisées en oncologie et pneumologie sur une période de 2 mois ont été analysées rétrospectivement avec recueil de l'âge du patient, sexe, numéro de cure, protocole de chimiothérapie, dose administrée, et existence ou non d'une RHS immédiate. En cas de réaction, la prise en charge immédiate et les conséquences sur les cures suivantes ont été notées.

Résultats : 62 patients (42 femmes, 20 hommes) âgés de 37 à 81 ans ont été traités par du paclitaxel pour un total de 211 injections. 17 patients étaient traités pour un cancer du sein, 14 pour un cancer de l'ovaire, 25 pour un cancer du poumon et 6 pour d'autres cancers. Les doses de paclitaxel étaient comprises entre 50 et 90mg/m² (schéma hebdomadaire) et entre 175 et 200mg/m² (tous les 21 jours), administrées en 1 à 3 heures. Malgré une prémédication adaptée tenant compte de la rupture nationale en dexchlorphéniramine (ajout d'hydroxyzine et/ou desloratadine), 10 RHS immédiates ont été recensées chez 9 patients (soit 14,5%) dont une grave avec arrêt cardio-respiratoire sans décès du patient. Les RHS sont survenues dans 70% des cas à la 2^{ème} ou 3^{ème} perfusion. Un sex-ratio de 1,4 est observé. Le paclitaxel a été ré-introduit avec prémédication renforcée chez 7 patients et augmentation de la durée de perfusion (3h au lieu d'1h) dans 6 cas. Seul 1 patient a présenté une nouvelle réaction sans conséquence sur la poursuite des cures de paclitaxel. Pour 2 patients, le paclitaxel a été arrêté et remplacé par du Gemcitabine. Aucune alerte n'a été rapportée par l'AFSSAPS quant à l'utilisation de ce générique.

Discussion/conclusion : La fréquence des RHS immédiates observée dans cette étude n'est pas supérieure à celle observée dans la littérature qui varie de 2 à 32% [1-5], même si une comparaison avec ces dernières est difficile du fait des différences de prémédication, doses, schéma et durées d'administration du paclitaxel. Une étude prospective de plus grande envergure est nécessaire pour confirmer que l'indisponibilité en dexchlorphéniramine et la prémédication modifiée qui en découle, ainsi que l'utilisation d'un générique du Taxol[®] n'augmentent pas la survenue des RHS.

1. J Chemother. 1999;11 : 407-9. 2. J Clin Oncol 1990; 8: 1263-8. 3. J Clin Oncol 2000; 18: 102-5. 4. Med Oncol 2008 ; 25 :274-8. 5. Int J Clin Oncol 2007 ; 12 :274-8.

Poster 84

AUTOMATISATION DE LA DECONTAMINATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES MEDICAMENTS NECESSAIRES A LA PREPARATION DES CHIMIOTHERAPIES ANTICANCEREUSES : DE LA CONCEPTION A LA MISE EN PLACE

E. Franchon¹, F. Ranchon¹, N. Vantard¹, C. Gourc¹, R. Lecointre¹, V. Schwiertz¹, C. Rioufol^{1,2}.

1- Unité de Pharmacie Clinique Oncologique, Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, 165 chemin du grand Revoyet, 69495 Pierre Bénite Cedex.

2. Université Claude Bernard Lyon 1, EMR3738, CTO.

Introduction : L'Unité de Pharmacie Clinique Oncologique (UPCO) du Groupement Hospitalier Sud des Hospices Civils de Lyon assure la préparation de plus de 36 000 chimiothérapies injectables par an sous hottes à flux d'air laminaire vertical en zone d'atmosphère contrôlée (classe B). Les produits pharmaceutiques utilisés (médicaments, solutés et dispositifs médicaux) sont décontaminés manuellement à l'aide de lingettes de désinfectants hospitaliers. Dans le but de sécuriser et de standardiser cette étape, le choix de l'acquisition d'un automate de désinfection a été retenu. L'automate Cart to Cart (Bioquell®) a été choisi et permet une décontamination automatisée à basse température avec de la vapeur de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) (1). Ce travail analyse l'implication du pharmacien dans la conception des paniers de chargement du matériel et la mise en place organisationnelle des appareils.

Matériel et méthode : Plusieurs étapes ont été nécessaires pour la mise en place des appareils :

- Etat des lieux des produits à décontaminer
- Déterminer la consommation annuelle puis journalière du matériel en estimant le nombre de cycles réalisables compte tenu des contraintes horaires du personnel en charge de la décontamination
- Concevoir de façon optimale les paniers de chargement pour décontaminer le maximum de matériel en un cycle tout en conservant un espace suffisant entre chaque dispositif pour le passage de l'H₂O₂
- Déterminer les types de cycles nécessaires en fonction de la taille et du pouvoir absorbant du matériel à décontaminer

Résultats : Au sein de notre unité, 35 types de matériels sont nécessaires à la préparation quotidienne des chimiothérapies anticancéreuses. En fonction de la taille du matériel, 4 types de paniers de chargement (petits, moyens et grands modèles d'une part et des paniers dédiés aux plateaux d'autre part) ont été définis, avec positionnement de séparateurs ajustables pour un passage optimal du gaz. Au total, 2 types de cycles de décontamination ont été retenus et validés en fonction du volume et du pouvoir absorbant du matériel : le premier pour la décontamination des plateaux (108 plateaux en 2h02), le second pour le reste du matériel nécessaire à la préparation des chimiothérapies (en 1h08). Au final, 1 cycle « plateaux » et 4 cycles « chargement » par appareil et par jour sont réalisables et devraient couvrir les besoins quotidiens de l'UPCO en matériel.

Discussion/conclusion : La principale difficulté rencontrée dans la conception des paniers de chargement provenait de l'hétérogénéité des dimensions du matériel (de 1,5 cm à 38 cm). L'élaboration de paniers ajustables en fonction du matériel à décontaminer de façon à ce que ceux-ci soient toujours utilisables même en cas de changements de marché (modifications de la taille du matériel) a été la solution retenue. Certains dispositifs ne peuvent être décontaminés car ils sont soit trop encombrants (Septobox), soit trop légers et non décontaminables (poches zippés à décontaminer intérieur et extérieur).

La prochaine étape est la mise en fonctionnement en routine de cette décontamination automatisée. Celle-ci reste à intégrer à l'organisation de notre unité afin que sa mise en place soit bien acceptée par les utilisateurs.

(1) Yasmin J. et al. Case report North Middlesex University NHS Trust.

Poster 86

ETUDE DE STABILITE DES RELIQUATS D'ALIMTA 500 MG – 25 MG/ML ET CARACTERISATION DES PRODUITS DE DEGRADATION

Respaud R, Tournamille JF, Saintenoy G, Viaud-Massuard MC, Elfakir C, Antier D.

Introduction :

Dans le but d'optimiser la gestion des reliquats d'anticancéreux, nous nous sommes intéressés à ceux dont les durées de péremption sont courtes et nous avons privilégié l'étude de stabilité physico-chimique de l'anticancéreux directement dans son conditionnement d'origine. Le pemetrexed-Alimta® utilisé en flacons de 500 mg au CHRU de Tours coûte environ 1200€ HT prix unitaire et a une durée de péremption après reconstitution dans son conditionnement d'origine de 24 heures à température ambiante et/ou à +4°C (RCP). En 2009, le pemetrexed -Alimta® représentait un budget de 540 000 € environ, soit environ 6 % du budget annuel des anticancéreux de l'unité.

Matériel et méthodes :

L'étude de stabilité a été réalisée à deux plages de températures différentes (+2°C - +8°C et +21°C) et à l'abri de la lumière. La composition de chaque solution a été vérifiée immédiatement après reconstitution puis aux jours J1, J2, J7 et J14. Trois solutions reconstituées ont été suivies en parallèle pour chaque température.

Résultats :

Au cours de cette étude de stabilité, nous avons montré que le pemetrexed-Alimta® reconstitué par du sérum physiologique (NaCl 0,9%), selon les recommandations du fabricant, est stable pendant 14 jours quelque soit les conditions étudiées. Nous avons également mis en évidence l'apparition de deux produits de dégradation majoritaires. Les premières analyses en spectrométrie de masse montrent qu'il pourrait s'agir de produits d'oxydation du pemetrexed.

Discussion/conclusion :

La conservation des reliquats de pemetrexed-ALimta® est possible pendant 14 jours dans les conditions étudiées. En fonction de la structure des produits de dégradation et de leur activité, la durée de stabilité pourrait être augmentée et permettre, ainsi, de générer des économies plus importantes dans les unités de reconstitution de chimiothérapies.

Poster 87

ADAPTATION POSOLOGIQUE DU CISPLATINE A LA FONCTION RENALE : QUEL SCHEMA SUIVRE?

M. Rocca, Y. Bennis, A. Savry, L. Gauthier-Villano, P. Pisano, B. Pourroy
Unité ONCOPHARMA. CHU La Timone, 264 rue St Pierre 13005 Marseille, France

Introduction : Le cisplatine est un cytotoxique largement utilisé pour traiter de nombreux cancers. Sa néphrotoxicité dose-dépendante impose d'adapter la posologie à la fonction rénale des patients dès que la clairance à la créatinine (CC) est inférieure à 60mL/min. L'objectif de cette étude rétrospective est d'évaluer l'adaptation posologique pratiquée au sein de notre établissement.

Matériels et méthodes : Sur une période de 2 ans, 3720 doses de cisplatine administrées ont été comparées aux doses préconisées par les recommandations d'adaptation posologique anglo-saxonnes (RAS, Kintzel et al. 1995) et françaises (RF, Launay-Vacher et al. 2008) en prenant compte l'estimation de la CC à la fois selon la formule de Cockroft-Gault (CG) et la formule aMDRD.

Résultats : Un total de 156 cures (4,2%) ont été réalisées chez 70 patients ayant une CC selon CG ou aMDRD inférieure à 60ml/min et un âge médian de 67,4 ans. La dose prescrite était réduite par rapport à la dose protocolaire dans 63,5% des cas. Lorsque la dose prescrite était réduite, elle était significativement supérieure aux RF (en % de la dose protocolaire : $63,6 \pm 12,4\%$ vs $50,4 \pm 3,3\%$ et $66,3 \pm 12,3$ vs $50,7 \pm 4,1\%$ selon CG et aMDRD respectivement, $p < 0,001$). En revanche, elle n'était pas différente des RAS si l'on prend en compte CG (en % de la dose protocolaire : $63,6 \pm 12,4\%$ vs $64 \pm 17\%$) alors qu'elle en était significativement inférieure si l'on prend en compte aMDRD (en % de la dose protocolaire : $66,3 \pm 12,3\%$ vs $81,1 \pm 22,6\%$, $p < 0,001$). En considérant l'ensemble des cures de cisplatine reçues par les patients ayant reçu au moins une dose réduite, aucune diminution significative de la CC en fonction du temps n'est observée quelque soit la formule prise en compte. En revanche, les patients ayant reçu au moins une cure conforme aux RAS ou RF ont bénéficié d'une cure supplémentaire (5 vs 4) et d'une dose totale cumulée significativement supérieure aux patients pour lesquels aucune cure n'a été conforme (88% de la dose totale cumulée protocolaire vs 75%, $p < 0,01$).

Discussion/conclusion: Les prescriptions de cisplatine chez le patient insuffisant rénal restent peu fréquentes. Bien que les doses prescrites aient été majoritairement réduites par rapport à la dose protocolaire, l'adaptation n'a que rarement été conforme aux recommandations. Il semblerait pourtant que le respect de ces recommandations permette de proposer aux patients une dose totale cumulée de cisplatine plus importante sans pour autant altérer leur fonction rénale. aMDRD devrait de plus être la formule de choix pour le calcul de la CC (Froissart et al. 2005) évitant ainsi une sous-estimation de la CC et donc un sous-dosage par rapport aux RAS qui proposent en effet un pallier d'adaptation posologique supplémentaire par rapport aux RF. Une discussion avec les prescripteurs de notre établissement est entamée afin de définir de façon institutionnelle un schéma standardisé d'adaptation posologique du cisplatine permettant de traiter de façon optimale nos patients.

Poster 88

EVALUATION DE LA PRISE EN CHARGE DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO-INDUITS (NVCI) ET DE LEUR IMPACT SUR LA QUALITE DE VIE DES PATIENTS

E. Rose¹, P. Savary¹, O. Rigal², F. Basuyau¹, R. Varin³, M. Daouphars¹

¹Pharmacie ²Oncologie Centre Henri Becquerel, Rue d'Amiens 76000 Rouen ³CHU Charles Nicolle, rue de Germont 76000 Rouen

Introduction : Les objectifs de cette étude sont d'analyser les modalités de prise en charge des NVCI par rapport aux recommandations internationales et d'évaluer le ressenti des patients à domicile.

Matériel et méthodes : Cette étude prospective a été conduite dans un centre de lutte contre le cancer pendant 5 mois. La population étudiée concerne les patients d'hématologie et d'oncologie recevant une première cure de chimiothérapie (chimiothérapie initiale ou lignes de traitement suivantes). Tous les protocoles de chimiothérapie utilisés ont été classés en fonction de leur pouvoir émétisant. À partir des recommandations, nous avons analysé les prescriptions d'antiémétiques et évalué les connaissances des médecins. Nous avons relevé les facteurs de risques émétiques des patients et évalué leur qualité de vie à l'aide du questionnaire FLIE (Functional Living Index-Emesis).

Résultats : 172 patients sont inclus dans l'étude (âge moyen 54 ans, sexe ratio M/F 0.25), dont 60% de patients naïfs de toute chimiothérapie. 73% ont une tumeur solide (66% de cancer du sein) et 27% une pathologie hématologique (39% LNH, 22% maladie de Hodgkin). Les protocoles avec un risque hautement, modérément, faiblement et très faiblement émétisant représentent respectivement 15%, 54%, 25% et 6% des chimiothérapies. La moitié des prescriptions d'antiémétiques en aigu ou chronique sont conformes aux recommandations. Seuls 40% des patients reçoivent les traitements appropriés à la fois pour les NVCI aigus et chroniques. En contradiction avec leur pratique, les médecins connaissent mieux la prise en charge antiémétique en aigu qu'en chronique (50% vs. 14.5%) ainsi que les traitements pour un faible risque émétisant que pour un risque élevé. Les NVCI reportés par les patients se situent en aigu (34%), chronique (45%) ou les deux (40%) suite à leur première cure de chimiothérapie, avec plus de nausées (48%) que de vomissements (14%). La majorité des patients a au moins 2 facteurs de risque. Parmi les patients ayant des NVCI, plus des 2/3 ont ressenti un impact sur leur qualité de vie. Les nausées et vomissements ont un impact sur la qualité de vie respectivement de 66.7% et 80% des patients non naïfs de chimiothérapie contre 69% et 57% des patients naïfs.

Discussion/conclusion : Les NVCI représentent toujours un effet indésirable majeur des chimiothérapies ayant un impact non négligeable sur la qualité de vie des patients. Cette étude montre que leur prise en charge n'est pas optimale. Il est donc nécessaire d'effectuer une nouvelle diffusion des recommandations ainsi qu'une nouvelle formation des médecins pour leur utilisation.

Poster 89

AUDIT DES PRESCRIPTIONS DE MOLECULES ANTICANCEREUSES REMBOURSEES EN SUS DES GHS DANS LES ETABLISSEMENTS DE SANTE LORRAINS

L. Rughoo, V. Chopard, C. Pierrat

Agence Régionale de Santé de Lorraine, Service Produits de Santé et Biologie,
4 rue Piroux 54000 NANCY

Introduction : Dans un contexte de maîtrise médicalisée basée sur l'amélioration des pratiques de prescription et de régulation des dépenses des produits de la liste en sus des GHS, une étude rétrospective des prescriptions des établissements de santé (ES) lorrains pour certaines molécules de la liste en sus des GHS est mise en place. Compte tenu du contexte régional, 5 anticancéreux ont été choisis : rituximab, trastuzumab, docétaxel, bevacizumab, pemetrexed.

Matériel et méthodes : L'audit s'est déroulé en 5 étapes réalisées entre janvier et mars 2011 :

1. Pré-ciblage par les ES pratiquant la chimiothérapie, de tous les dossiers patients concernés par l'administration de médicaments ciblés sur la période du 01/09/2010 au 30/11/2010. Synthèse des données dans une grille de recueil Excel. Sélection de dossiers par l'ARS pour auto-évaluation par les ES (étape 2) et pour contrôle sur site (étape 3) dans le but de vérifier la conformité des prescriptions aux Référentiels de Bon Usage (RBU) en vigueur.

2. Auto-évaluation par tous les ES concernés d'une quinzaine de prescriptions (étape 2).

3. Contrôle sur site par un médecin de l'Assurance Maladie ou de l'ARS, d'autres dossiers, dans certains ES où l'évolution des dépenses des produits de la liste en sus des GHS était supérieure à 8% (étape 3).

4. Restitution des résultats de l'auto-évaluation et du contrôle sur site à chaque ES et confrontation des analyses des ES et de l'OMEDIT.

5. Mise en place de mesures correctives en cas de non-conformité.

Résultats : Plus de 2000 dossiers ont été analysés et ciblés lors du pré-ciblage. Lors de l'analyse par les ES (étape 2, 257 dossiers), 94% des prescriptions étaient jugées conformes à l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) ou PTT (Protocole Thérapeutique Temporaire) alors que la même analyse réalisée par l'OMEDIT concluait à 67% de conformité. Le contrôle sur site (151 dossiers dans 7 établissements) a retrouvé 73% de prescriptions conformes à l'AMM ou PTT, et une situation non acceptable (SNA).

Discussion/conclusion : La divergence des résultats entre les ES et l'ARS peut s'expliquer par le fait que les ES ont tendance à ne pas tenir compte de l'ensemble du libellé d'AMM/PTT pour classer les prescriptions. Beaucoup de prescriptions hors AMM/PTT ne sont pas justifiées dans les dossiers médicaux, alors qu'il s'agit d'un engagement au titre du Contrat de Bon Usage (CBU). Les actions correctives visent à proscrire toute SNA et à améliorer l'exhaustivité des justifications dans les dossiers médicaux pour les prescriptions hors AMM/PTT. Ces actions font l'objet d'objectifs ajoutés par voie d'avenant au CBU.

Poster 90

ETUDE RETROSPECTIVE DES ERREURS DE PRESCRIPTIONS D'ANTICANCEREUX AU CHU D'AMIENS.

P.Saint-Germain, A-C Desbuquois, P.Votte, C.Haegel, F. Desablens
Unité Pharmacie Clinique Oncologique-Service Pharmacie-CHU Amiens

Introduction :

L'Unité de Pharmacie Clinique Oncologique (UPCO) du Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens réalise la reconstitution de 23000 préparations de cytotoxiques par an. Depuis 2003, à l'aide du logiciel CHIMIO, le médecin prescrit d'après un protocole validé par une équipe (médecin, pharmacien). Ce dernier effectue la validation pharmaceutique de l'ordonnance, édite la fiche de fabrication, valide et dispense la préparation.

Matériels et méthodes :

L'étude a porté sur 5 ans (année 2006 -2010). Toutes les erreurs de prescriptions non conformes ont été relevées, datées. Pour chaque erreur de prescriptions, les conséquences qui auraient pu en découler ont été examinées.

Résultats :

236 prescriptions non conformes ont été recensées et corrigées par l'UPCO.

4 services prescripteurs sont responsables de 78% des non conformités : Hématologie clinique, Oncologie médicale, Gynécologie, Gastro-entérologie.

Les erreurs de prescriptions sont plus importantes lors des périodes de mars et novembre en partie dues aux changements de prescripteurs.

Les erreurs peuvent être classées en 3 grandes catégories :

- Erreurs dans la posologie : 140
- Erreurs dans le protocole : 80
- Erreurs patient-dépendant : 16

Les conséquences principales de ces erreurs sont un risque de toxicité (65,25%) ou un manque d'efficacité (26,7%). Les toxicités liées aux anticancéreux sont de type : neurologiques (30%), digestives (23%), hématologiques (19%), cardiaques (12%), cutanées (9%), rénales (5%) et hépatiques (4%).

Discussion/conclusion :

En consignnant l'origine des erreurs, un travail correctif peut être entrepris, en resensibilisant régulièrement le corps médical au logiciel et sur les modalités de prescription des chimiothérapies. Il est important de concevoir un travail complémentaire entre pharmaciens et médecins dans l'élaboration de protocoles et le suivi des prescriptions afin d'optimiser et de sécuriser le circuit du traitement du patient et d'éviter des coûts supplémentaires à l'hôpital. Afin d'apprécier l'impact de ce travail, une évaluation à 6 mois sera réalisée.

Poster 91

IPILIMUMAB ET MELANOME METASTATIQUE AU CHU DE REIMS : BILAN A DOUZE MOIS DU SUIVI D'UNE COHORTE DE 27 PATIENTS. ASPECTS DEMOGRAPHIQUES, DE TOLERANCE ET D'EFFICACITE.

F. Slimano, M. Lafaurie, M. Legrand

Pôle pharmacie-pharmacovigilance, CHU de Reims, avenue du Général Koenig, 51092 REIMS Cedex

Introduction : Au CHU de Reims, vingt-sept patients ont eu accès à un traitement par ipilimumab dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative. Les données démographiques, de tolérance et d'efficacité de ce traitement ont été recueillies, analysées et comparées aux résultats de la cohorte nationale communiqués par l'AFSSAPS et le laboratoire titulaire de l'ATU.

Matériel et méthodes : Le recueil des données a été réalisé du 8/09/2010 au 7/09/2011 inclus *via* un fichier *Excel™* standardisé avec pour source les dossiers patients, les formulaires *Cerfa* de demande d'ATU et les comptes-rendus des Réunions de Concertation Pluri-disciplinaire. Ces données ont été comparées à celles de la cohorte nationale (couvrant la période du 29/07/2010 au 28/04/2011) auxquelles ont été soustraits les patients rémois.

Résultats : Les données démographiques sont comparables, exceptés les scores OMS élevés à l'inclusion des patients au CHU de Reims (61% score égal ou supérieur à 2) en comparaison avec ceux de la cohorte nationale (10.5% supérieur ou égal à 2), la fréquence élevée de métastases hépatiques (CHU de Reims : 44% ; cohorte nationale : 25%).

Les effets indésirables retardés de la molécule sont plus fréquents parmi les patients du CHU de Reims mais aucun événement n'a entraîné d'arrêt définitif de traitement contrairement aux résultats nationaux.

L'efficacité de la molécule n'a pu être évaluée selon les critères de l'OMS que chez sept patients encore en vie, avec deux rémissions partielles, une stabilisation de la maladie et quatre progressions de la maladie.

Discussion/conclusion : Le profil d'efficacité de la molécule au CHU de Reims peut être expliqué par le fait que les patients étaient pris en charge à un stade OMS élevé (l'ipilimumab est une molécule au profil d'action retardée) et qu'ils présentaient pour beaucoup des métastases hépatiques au pronostic péjoratif par rapport à la cohorte nationale.

La conception de combinaisons thérapeutiques avec d'autres thérapies ciblées ayant un profil d'action plus rapide comme le vémurafénib fera l'objet prochainement de nouveaux essais thérapeutiques et donc de nouvelles perspectives dans le traitement du mélanome métastatique.

Poster 92

RECHERCHE DES MUTATIONS DU GENE DE LA DIHYDROPYRIDINE DEHYDROGENASE (DPD): EVALUATION DES PRATIQUES AU CHU DE NIMES

R. Stehle¹, E. Delage¹, C. Cousin¹, J.C. Boyer², M. Favier¹

¹Pharmacie, ²Laboratoire Biochimie, CHU Carémeau, Place Pr Debré 30029 Nîmes

Introduction : La DPD est l'enzyme responsable à 80% du catabolisme du 5-fluorouracile (5FU). Une baisse de son l'activité enzymatique entraîne une toxicité parfois létale. Son génotypage n'est pas obligatoire mais recommandé par les sociétés savantes. Il est réalisé par certaines plateformes hospitalières de génétique moléculaire. L'objectif de ce travail est d'évaluer l'intégration du test au sein des pratiques médicales.

Matériel et méthodes : Cette évaluation rétrospective porte sur les patients traités par 5-FU du 1er juin 2006 au 31 juillet 2010. Elle s'appuie sur 2 paramètres : évaluation de la prescription du test et corrélation avec une éventuelle adaptation de posologie (définie par au moins 1 prescription avec diminution de dose par patient). Conformément aux recommandations du Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique, les 4 mutations consensuelles (c.464T>A, p.Leu 155stop., c.1679T>G, p.Ile560Ser, c.1905G>A (IVS14+1G>A), c.2846A>T, p.Asp749Val) sont recherchées en routine selon une technique d'analyse de courbe de fusion (HRM). Deux bases de données ont été utilisées: la base de données du laboratoire de biochimie pour la recherche des mutations et les données issues des prescriptions de chimiothérapies par 5 FU dans le logiciel CHIMIO®

Résultats : Sur la période étudiée, 522 patients ont reçu du 5-FU. Une recherche de mutation de la DPD a été effectuée pour 165 d'entre-eux (32%) et 1 seule mutation a été détectée (0.04%). Chronologiquement, les patients sont testés avant, pendant ou après la première cure dans 13.3, 80 et 6.7% des cas respectivement. L'analyse des prescriptions montre que 181 patients (35%) ont bénéficié d'une réduction de dose en raison d'effets indésirables, seulement 25 (14%) ont bénéficié de la recherche de mutation.

Discussion/conclusion : Le génotypage n'est pas réalisé chez tous les patients traités même en cas d'intolérance. Dans la majorité des cas, il a lieu pendant la première cure. La posologie ne peut donc être ajustée qu'aux cures ultérieures. L'absence de mutation avérée ne garantit pas l'absence de toxicité. Le pourcentage de patients avec mutation est faible. Ces éléments posent la question des modalités d'application du test : (i) recherche systématique avant traitement ou selon apparition d'une toxicité (ii) nombre de mutations recherchées. Un génotypage mieux ciblé (20 mutations) associé au phénotypage DPD (rapport UH2/U) devrait permettre à l'avenir de mieux prédire les toxicités aux fluoropyrimidines liées à une déficience en DPD.

STABILITE CHIMIQUE ET MICROBIOLOGIQUE D'UNE SUSPENSION DE MERCAPTOPURINE
A 5MG/ML

C. Sutra^{1,*}, C. Guillemot¹, S. Monnier¹, F. Puisset¹, J. M. Canonge¹

¹Préparatoire-Laboratoire de contrôle, Pôle pharmacie, place du Dr Baylac, CHU Purpan, Toulouse

Introduction : La mercaptopurine est un agent cytotoxique utilisé notamment dans le traitement des Leucémies Aiguës Lymphoïdes de l'enfant. Actuellement, en France, elle n'est commercialisée que sous forme de comprimés dosés à 50 mg (Purinethol®) ce qui rend difficile les administrations des doses quotidiennes chez l'enfant -calculées en fonction de la surface corporelle- comprises entre 10 et 60 mg. Afin de répondre au besoin d'adaptation individuelle de posologie de mercaptopurine des jeunes enfants et au risque lié à la manipulation de cytotoxiques pulvérulents par les utilisateurs, il a été décidé de préparer une suspension buvable prête à l'emploi. L'objectif de ce travail était donc de valider la stabilité de la suspension de mercaptopurine avant son utilisation.

Matériel et méthodes : Une suspension buvable de mercaptopurine à 5mg/ml a été formulée à partir de vecteurs prêts à l'emploi, ORA-SWEET® et ORA-PLUS®. La stabilité chimique a été évaluée par HPLC [colonne ProntoSIL 120-5-C18-H 125x4mm 5µm, phase mobile : tampon phosphate pH=2.27, Acétonitrile, Méthanol (96,3,2, V/V), débit 1ml/min acquisition pendant 10min, longueur d'onde d'intérêt 324nm]. Les études de stabilité chimique et microbiologique ont été réalisées sur 6 échantillons, 3 conservés à température ambiante, 3 conservés entre +2 et +8°C. Deux prélèvements ont été effectués, un pour analyse chimique, l'autre pour analyse microbiologique à T0, T+7jours, T+30j, T+37j et T+122j. La suspension a été considérée comme stable si la concentration de mercaptopurine ne variait pas de plus de 10% de la concentration initiale, sans formation de produits de dégradations, et si aucune contamination microbiologique n'était apparue durant le stockage.

Résultats : La méthode HPLC permet de doser la mercaptopurine dans la suspension buvable avec une inexactitude comprise entre 1.1 à 6.5%, et une précision comprise entre 1.65 à 4%. La méthode permet de séparer les produits de dégradations de la mercaptopurine (TR 1.8min vs 3.3 min pour la mercaptopurine). La teneur de la suspension à T+122jours, reste stable à température ambiante comme entre +2 et +8°C sans apparition de produit de dégradation. La qualité microbiologique est conforme à la pharmacopée Européenne jusqu'à T+133jours pour les deux conditions de stockage.

Discussion/conclusion : La préparation de suspension buvable de mercaptopurine permet d'améliorer l'adaptation individuelle des doses quotidiennes par rapport aux comprimés, tout en évitant les manipulations de cytotoxiques pulvérulents par les parents. La stabilité de 4 mois validée ici rend possible la préparation à l'avance des suspensions buvables compatible avec une utilisation en pratique clinique.

Poster 94

BILAN DES ANOMALIES A L'UNITE DE PREPARATION DES CHIMIOTHÉRAPIES ANTICANCÉREUSES (UPC) UN AN APRES LA MISE EN PLACE

Katalin TOTH¹, Véronique TOFFIS¹

1 : Pharmacie, CENTRE MEDICAL DE BLIGNY, 91640 BRIIS-SOUS-FORGES

Introduction : L'identification et la gestion préventive et corrective des anomalies de l'UPC sont des pratiques indispensables à la cohérence d'un système qualité, dont le cahier des charges contient les termes de l'obligation de résultat.

Matériel et méthodes : L'anomalie se définit comme étant tout événement lié à l'activité, mettant en évidence soit une non-conformité par rapport aux procédures ou aux références opposables, soit un dysfonctionnement par rapport à l'organisation. La déclaration d'une anomalie concerne n'importe quelle personne en rapport avec l'activité de l'UPC (pharmaciens, préparateurs, médecins, IDEs, aide-soignants, personnel de l'hôpital ou patients). L'enregistrement s'effectue sur des fiches d'anomalies spécifiques de l'UPC, selon la cartographie des risques. Les étapes de l'analyse de ces fiches, selon la méthodologie AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité), sont les suivantes : 1) L'identification et classement des modes, des effets et des causes de défaillance. 2) Le calcul de la criticité.

Résultats : En un an, depuis l'ouverture de l'UPC en janvier 2010, 62 anomalies ont été déclarées dont 53% de non-conformités et 47% de dysfonctionnements. Les déclarants ont été les pharmaciens, les préparateurs, les IDEs et les médecins. Les dysfonctionnements les plus fréquents portent sur l'isolateur JCE (48%), l'alimentation électrique (16%) et l'organisation (10%). Les non-conformités les plus fréquentes ont concerné la prescription (30%), les produits (26%) et la préparation (20%). Les causes d'anomalies les plus critiques relèvent des domaines de la préparation, du produit, du matériel, de la gestion du stock et de la prescription.

Discussion/conclusion : Le classement des modes de défaillance par leurs indices de criticité a permis de programmer puis de réaliser 9 plans d'actions : mise sous onduleur de l'isolateur et nouveau design de sa goulotte de sortie de produit, formalisation du circuit du transport et mise en conformité des glacières, finalisation de la procédure dégradée en cas de panne informatique et celle de la gestion du stock, définition des protocoles pour la voie intrathécale et résolution des anomalies du système d'information (logiciel Chimio®).

Poster 95

RESULTATS DE L'ENQUETE DE SATISFACTION DE L'UNITE DE PREPARATION DES CHIMIOTHERAPIES ANTICANCEREUSES (UPC) UN AN APRES LA MISE EN PLACE

Katalin TOTH¹, Véronique TOFFIS¹

¹Pharmacie, CENTRE MEDICAL DE BLIGNY, 91640 BRIIS-SOUS-FORGES, FRANCE

Introduction : L'objectif de notre enquête de satisfaction, un an après sa mise en place, était triple : mesurer la satisfaction des unités de soins envers les services offerts par l'UPC ; faire évoluer les services de l'UPC vers les besoins exprimés par les unités de soins ; améliorer la qualité des prestations.

Matériel et méthodes : Diffusion d'un questionnaire, par courriel (janvier 2011) à chaque utilisateur, par le biais de son encadrement (4 services cliniques), suivie de 2 relances.

Le questionnaire anonyme comportait 9 critères de jugement concernant la fonctionnalité de l'UPC (Qualité des préparations, Adaptation des dispositifs médicaux à l'acte de soins, Délai de mise à disposition, Circuit logistique, Système d'information, Accueil du personnel, Réponses aux questions, Réactivité aux rapports d'incidences, Satisfaction globale) selon un indice de satisfaction (1 Insatisfait, 2 Peu satisfait, 3 Satisfait, 4 Très satisfait). Des plans d'actions ont été définis dès lors que le taux de satisfaction (TS) des niveaux 3 et 4 cumulé était inférieur à 80%.

Résultats : Le taux de retour global était de 67% (58% des médecins et 69% des infirmières). Les items encourageant (TS > 80%) sont la qualité des préparations (100%), la satisfaction globale (92%), la réponse aux questions (93%), l'accueil et la disponibilité du personnel (90%), le système d'information (logiciel Chimio®) (89%) et le circuit logistique (86%). Les items nécessitant un plan d'action (TS < 80%) concernent le délai de mise à disposition (41%), l'adaptation des dispositifs médicaux aux actes de soins (35%) et la réactivité aux rapports d'incidents (23%).

Discussion/conclusion : L'enquête a permis de définir et de réaliser trois plans d'actions en 2011 : 1 – Doubler l'anticipation des préparations (de 15% à 30%) pour diminuer les délais de mise à disposition en hôpital de jour ; 2 – Changer le système de tubulures courtes et de set de perfusion sécurisé pour améliorer leur adaptation aux actes de soins (passage du Tevadaptor® au système Clave®) ; 3 – Inciter les soignants à formaliser les réclamations pour améliorer la réactivité aux rapports d'incidents.

EVALUATION DE L'ACTIVITE DU PHARMACIEN CLINICIEN EN HOPITAL DE JOUR D'ONCOLOGIE.

E. Troccaz, C. Recoules, A. Delhoume, C. Rey, D. Charlety, L. Foroni, B. Allenet
Pôle pharmacie - CHU de Grenoble - BP 217 - 38043 GRENOBLE Cedex 09

Introduction : Un pharmacien clinicien a intégré l'hôpital de jour d'oncologie depuis 2 ans avec une présence quotidienne dans l'unité de soins. Le pharmacien est impliqué dans la prise en charge thérapeutique des patients, en collaboration étroite avec l'équipe médico-soignante. Chaque nouveau patient bénéficie d'un entretien initial avec un pharmacien puis d'un suivi personnalisé tout au long de son traitement. L'entretien est structuré et fait l'objet d'un compte-rendu standardisé : historique médicamenteux, interactions médicamenteuses, effets indésirables, adaptations posologiques... L'objectif de ce travail est de décrire la cohorte de patients suivis dans ce cadre.

Matériel et méthode : Etude rétrospective sur les données recueillies au cours des entretiens pharmaceutiques de novembre 2010 à juillet 2011 : données-patient (sexe, âge et type de cancer), type d'entretien (initial ou suivi), nombre et typologie des interventions pharmaceutiques (IP) selon la codification SFPC. La remise d'un plan de prise et les notifications de pharmacovigilance ont également été recensées.

L'analyse pharmaceutique a porté à la fois sur le traitement chronique du patient, sa chimiothérapie et les traitements de support éventuellement associés.

Résultats : Durant 9 mois, le pharmacien s'est entretenu avec 290 patients soit 531 entretiens dont 261 initiaux et 270 de suivi. Ces entretiens ont concerné principalement des patients atteints d'un cancer du sein ou d'un cancer gynécologique (66%), d'un cancer digestif (26%) et d'un cancer urologique (6%). Deux cent quatre-vingt-dix-neuf interventions pharmaceutiques ont été recensées : 94% ont porté sur les traitements de support et 6% sur les traitements chroniques. Concernant les traitements de support, le pharmacien est intervenu pour l'ajout d'une ligne thérapeutique (62% des cas), l'arrêt d'un traitement (14%), l'optimisation des modalités d'administration (9%), la substitution/échange (8%), l'adaptation posologique (6%) et le choix de la voie d'administration (1%). Les indications thérapeutiques relatives à ces IP sont essentiellement les nausées/vomissements (29%), les troubles du transit (18%), la douleur (11%) et les mucites (10%). Concernant les traitements chroniques, les IP ont principalement porté sur l'arrêt du traitement (21%), le suivi thérapeutique (21%) et sur l'optimisation des modalités d'administration (21%). Le taux d'acceptation global (médecin et/ou patient) de ces IP est de 93% : soins de support (93%) et traitement chronique (90%). Le pharmacien a remis 154 plans de prise aux patients et a réalisé 46 notifications de pharmacovigilance.

Discussion/conclusion Ces résultats sont encourageants et démontrent l'intérêt d'intégrer un pharmacien clinicien dans un hôpital de jour d'oncologie. Les taux d'acceptation favorables des interventions réalisées témoignent de la reconnaissance des compétences et de l'expertise du pharmacien.

ETAT DES LIEUX DE L'UTILISATION DES MEDECINES ALTERNATIVES ET COMPLEMENTAIRES PAR LE PATIENT CANCEREUX.

E. Troccaz, C. Recoules, A. Delhoume, C. Rey, D. Charlety, L. Foroni, B. Allenet
Pôle pharmacie - CHU de Grenoble - BP 217 - 38043 GRENOBLE Cedex 09

Introduction : Les patients traités en hôpital de jour d'oncologie sont de plus en plus nombreux à avoir recours aux médecines alternatives et complémentaires (MAC). Ainsi, tout en respectant le patient dans ses choix, le pharmacien clinicien doit s'impliquer dans le recensement et l'évaluation de ces pratiques. L'entretien pharmaceutique vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité de ces traitements, identifier et gérer d'éventuelles interactions médicamenteuses avec la chimiothérapie et le traitement chronique.

Matériel et méthode : Etude rétrospective sur des données recueillies au cours des entretiens pharmaceutiques avec les patients ayant recours à des MAC, réalisés de novembre 2010 à juillet 2011 : type de MAC (homéopathie, phytothérapie, oligothérapie, aromathérapie, compléments alimentaires, autres), type d'effet indésirable chimio-induit pris en charge (digestif, hépatique, rhumatologique, psychologique, immunitaire...) Une grille permettant de coter la typologie des éléments suivants a été créée : avis pharmaceutique (AP) communiqué au patient, argumentaire des avis défavorables, conseil pharmaceutique et réaction du patient suite à l'intervention du pharmacien.

Résultats : Parmi les 335 AP émis par le pharmacien, 43% concernent l'homéopathie, 28% la phytothérapie, 4% l'oligothérapie, 19% les compléments alimentaires, 1% l'aromathérapie et 5% les autres MAC. Concernant l'homéopathie, les AP ont essentiellement porté sur la gestion des troubles digestifs (36%), du stress (13%) et de la fatigue (13%). Pour la phytothérapie, les AP ont concerné majoritairement la sphère hépatique (31%), le système immunitaire (22%) et les troubles digestifs (20%). Dans 78% des cas, le pharmacien a donné un avis favorable à l'initiation ou à la poursuite des MAC. Dans 14% des situations, des avis favorables ont été émis sous certaines réserves telles que l'optimisation du plan de prise (52% des cas), des modalités d'administration (10%) ou la nécessité d'une recherche bibliographique préalable (25%). Suite à cet avis, 75% des patients ont poursuivi le traitement ou l'ont débuté, 8% ont attendu les résultats de la recherche bibliographique et 2% se sont abstenus de le prendre. Le pharmacien a émis un avis défavorable dans 5% des cas, principalement pour cause d'efficacité non démontrée ou d'origine inconnue des produits (69%), de survenue possible d'effet indésirable (6%) ou d'interaction (25%). Dans cette situation, le pharmacien a proposé, dans 19% des cas, une alternative.

Discussion/Conclusion : Cette étude confirme que les patients cancéreux ont largement recours aux MAC durant leur traitement de chimiothérapie. L'avis du pharmacien clinicien, interlocuteur privilégié, est globalement bien accepté. A lui de s'investir dans ce domaine pour garantir au patient une information claire et objective ainsi qu'une prise en charge thérapeutique globale optimisée et sécurisée.

Poster 98

EFFICACITE ET COUT D'UNE STRATEGIE DE TRAITEMENT DU CARCINOME HEPATOCELLULAIRE NON METASTATIQUE NON RESECABLE PAR CHIMIOEMBOLISATIONS AVEC MICROSPHERES CHARGES EN DOXORUBICINE

L.VADOT¹, C.MALBRANCHE¹, M.BOULIN^{1, 5}, B.GUIU^{2, 5}, S.AHO³, C.PERNOT¹, M-H.GUIGNARD¹, P.HILLON^{4, 5}, P.FAGNONI^{1, 6}

¹ : Pôle Pharmacie, ² : Département d'Imagerie Médicale, ³ : Département d'Epidémiologie et d'Hygiène Hospitalière, ⁴ : Département d'Hépatogastroentérologie, 14 rue Gaffarel, CHU de Dijon, ⁵ : INSERM U866, ⁶ : INSERM EA4184, 2 bd Jeanne d'Arc, Université de Bourgogne, Dijon.

Introduction : La chimioembolisation (CE) est le traitement recommandé chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) non opérable non métastatique. A ce jour, une seule étude randomisée (Précision V) a comparé, sans montrer de différence significative, l'efficacité et la tolérance de la CE conventionnelle à la CE avec microsphères chargées en anticancéreux (CEMCA). L'absence de données économiques sur cette stratégie a motivé la réalisation de ce travail. Nos objectifs sont d'évaluer l'efficacité clinique et le coût d'une stratégie de traitement du CHC par CEMCA.

Matériels et méthodes : Notre étude rétrospective inclut l'ensemble des patients atteints de CHC ayant bénéficié d'une stratégie de traitement par CEMCA au CHU de Dijon entre le 1er janvier 2009 et le 31 décembre 2010. L'efficacité et les coûts sont évalués entre la date de première cure et la date de changement de ligne de traitement en cas de toxicité liée à la CEMCA, refus du patient, mise en évidence par imagerie d'une progression ou décision d'un traitement curatif. L'analyse économique est conduite du point de vue hospitalier selon deux méthodes de valorisation : la comptabilité analytique (CA) de notre CHU et les tarifs nationaux des Groupes Homogènes de Séjours (GHS) de la tarification à l'activité (T2A).

Résultats : Notre étude inclut 21 patients. Les patients ont reçu entre 1 et 3 cures. La durée médiane de suivi est de 337 jours. Le temps médian de survie sans progression est de 295 jours (taux de patients sans progression à 6 mois de 75%). Le délai médian de traitement jusqu'à changement de ligne thérapeutique est de 181 jours. Trois toxicités de grade 3-4 ont entraîné l'arrêt des cures pour 3 patients (14%). Les coûts médicaux directs hospitaliers relatifs à la stratégie de traitement par CEMCA s'élèvent à 6 033 € selon la CA vs. 4 558 € d'après les tarifs nationaux des GHS ($p = 0,0017$).

Discussion/Conclusion : Avec un taux de survie sans progression à 6 mois de 75%, nos résultats sont comparables à la littérature. Cette étude montre que le traitement du CHC par des CEMCA est efficace et que la toxicité associée reste raisonnable. Notre étude apporte aussi une première évaluation économique du coût de prise en charge CEMCA, qui semble parallèlement insuffisamment valorisée par la T2A.

Poster 99

CREX SUR LE MEDICAMENT : A PROPOS D'UN CAS EN CANCEROLOGIE

V. Viaud¹, G. Brouxel², A. Jary¹, J.F. Laurent², C. Bertrand¹

Pharmacie¹, Cellule de Gestion des Risques², Centre Eugène Marquis, 35000 RENNES

Introduction : Au sein du Centre de Lutte Contre le Cancer Eugène Marquis (CEM), une extravasation liée à l'administration en voie veineuse périphérique (VVP) de Yondelis[®] a entraîné une nécrose tissulaire chez un patient ne disposant pas d'un abord central fonctionnel. Dans le cadre d'une amélioration de la prise en charge médicamenteuse, cet évènement indésirable (EI) grave, déclaré par le service de soins, a fait l'objet d'une analyse a posteriori en Comité de Retour d'Expérience (CREX). L'objectif de ce travail est de montrer l'intérêt d'une analyse collective des EIs.

Matériel et méthodes : Le CREX est composé d'1 pharmacien, 2 oncologues, 1 cadre de santé, la directrice des soins, le responsable qualité et d'1 technicien qualité. A sa demande, le pharmacien a comparé le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) aux pratiques du CEM. La chronologie de l'évènement et son analyse approfondie par la méthode Orion[®] ont été réalisées par la référente soignante du projet. Le rapport d'analyse et les données récoltées ont fait l'objet d'une concertation pluridisciplinaire en CREX.

Résultats : Les recherches documentaires effectuées confirment la conformité au RCP de la préparation et de l'administration (augmentation du volume prescrit lors de l'analyse pharmaceutique). Cependant, l'analyse révèle que le risque d'extravasation par ce produit était sous-estimé voire méconnu par le corps médical, pharmaceutique et soignant. Différents points sensibles dans l'ensemble du circuit du médicament ont été mis en évidence par le CREX. La vision globale de l'EI apportée par la pluridisciplinarité a permis d'élaborer différentes actions à mettre en place dont 2 principales : suppression du protocole d'administration en VVP du Yondelis[®] et sensibilisation de l'ensemble des professionnels de santé au risque d'extravasation ciblée selon chaque corps de métier.

Discussion/conclusion : L'arrêté du 06/04/2011 impose au sein de l'institution, une gestion des EIs liés au circuit du médicament. Au CEM, l'analyse des risques par la création d'un CREX pluridisciplinaire semble être une méthode efficace d'amélioration de la prise en charge médicamenteuse. La systématisation des déclarations des EIs et la mise en place d'actions correctives impliquant tous les acteurs de santé sont les éléments essentiels à l'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins. Le pharmacien en tant que spécialiste du médicament a toute sa place dans cette nouvelle gestion des risques.

Poster 100

STABILITE PHYSICOCHIMIQUE DU BEVACIZUMAB A 25 MG/ML CONSERVE A 4°C EN SERINGUE POLYPROPYLENE

V. Vieillard¹, A. Cauvin¹, E. Roumi¹, MC. Despiau², M. Laurent², S. Voytenko¹, A. Astier¹, M. Paul¹

¹: GH Henri Mondor, Service Pharmacie, 51 av du Mal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil

²: Hôpital de Quinze-Vingts, Service Pharmacie, 28 rue de Charenton, 75012 Paris

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé indiqué dans la prise en charge de nombreux cancers. Son action anti-angiogénique est également intéressante pour la prise en charge de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Dans ce cadre, l'hôpital des Quinze-Vingts prépare des seringues prêtes à l'emploi contenant 150 µl de solution commerciale (25 mg/ml) pour injection intraoculaire. Il nous a été demandé, dans le cadre d'un partenariat, d'effectuer une étude afin de définir une durée de stabilité afin de répondre aux Bonnes Pratiques de Préparation (BPP), s'agissant alors de préparations hospitalières. Le but de cette étude a donc été d'évaluer la stabilité physico-chimique de l'Avastin[®] conservé en seringue polypropylène à 4°C pendant six mois, par des méthodes analytiques appropriées (chromatographiques (CEX, SEC et carte peptidique), spectrométrie UV (dosage, turbidance et agrégation thermique) et diffusion dynamique de la lumière pour la mesure des diamètres). Trois lots de seringues ont été réalisés (2 lots à la lumière, 1 lot abri lumière). Le calendrier de prélèvements a été le suivant (T₀, 15, 30, 60, 90 et 180 jours). Les résultats préliminaires à 3 mois, ont montré que l'avastin conservé à 4°C était parfaitement stable. Aucune agrégation, objectivée par la turbidance à 350 nm (0.0082 +/- 0.0013 (T₀) vs 0.009 +/- 0.0004 (T₁₈₀)) et par le rapport des densités optiques (solution centrifugée/ non centrifugée) à 279 nm n'a été observée. Le pourcentage initial d'agrégats (voisin de 2.4%) est resté constant. Les aires sous courbes et les temps de rétention en chromatographie CEX et SEC sont restés inchangés et aucun nouveau pic n'est apparu attestant ainsi de l'absence de modification de la composition isotypique initiale, de dégradation (desamidation, fragmentation) et d'agrégation. Le poids moléculaire n'a pas été modifié. Les chromatogrammes obtenus en carte peptidique étaient parfaitement superposables. La température moyenne d'agrégation (T_m) est restée identique et voisine de 72.5 °C. Enfin, les diamètres hydrodynamiques sont restés du même ordre (11.57 nm +/- 0.13). L'ensemble de ces résultats justifie la mise en œuvre de préparations hospitalières dans le respect des BPP, garantit une qualité optimale et permet d'optimiser le travail dans l'unité de préparation.

Poster 102

[¹⁸F]-FLUOROCHOLINE : NOUVEAU MEDICAMENT RADIOPHARMACEUTIQUE UTILISE EN TEP/SCANNER DANS LE DIAGNOSTIC PRECOCE DES RECHUTES DU CANCER DE LA PROSTATE

J. Vigne¹, T. Georges², D. Peyronnet¹, F.Lemonnier¹, C. Desmont², E. Lereculey², L. Florescu², S. Costo², D. Agostini², G. Bouvard²

¹Service pharmacie / unité de radiopharmacie :
CHU de CAEN, avenue de la Côte de Nacre 14033 CAEN

²Service de médecine nucléaire/radiopharmacie :
CHU de CAEN, avenue de la Côte de Nacre 14033 CAEN

Introduction : Le cancer de la prostate est devenu, par sa fréquence et la mortalité qui lui est associée, un problème de santé publique majeur en France. Après prostatectomie radicale (traitement de référence), la détection précoce des rechutes est déterminante. L'arbre décisionnel thérapeutique est guidé par les examens clinico-biologiques (dosage du PSA sérique notamment) et l'imagerie (scintigraphie osseuse et IRM). Quand les résultats s'avèrent discordants ou non concluants avec un taux de PSA augmenté, la TEP (tomographie par émission de positons)/scanner à la [¹⁸F]-fluorocholeline (¹⁸FCH) montre son intérêt. La ¹⁸FCH est un analogue de la choline, précurseur des phospholipides membranaires (PLM), dont l'AMM a été accordée en France en décembre 2010. Les cellules cancéreuses d'origine prostatique sont riches en PLM, la ¹⁸FCH permet de marquer leur prolifération avec une bonne sensibilité, spécificité et exactitude.

Matériel et méthodes : La mise en place du circuit de ce médicament radiopharmaceutique (MRP), au sein du service, nécessite une méthodologie particulière et multidisciplinaire (manipulateur en électroradiologie médicale, médecin nucléaire, radiopharmacien). Nous nous proposons d'en décrire les contraintes et étapes clés. **Prescription**, en concordance avec les recommandations américaines, nous réservons cet examen couteux, localement, pour les patients ayant subi une prostatectomie radicale avec un PSA >4 ng/mL; un temps de doublement du PSA inférieur à six mois et/ou un score de Gleason ≥7. **Validation pharmaceutique informatisée.** **Commande/réception :** contraintes liées à la courte demi-vie du fluor-18, 110 minutes. **Préparation**, en zone d'atmosphère contrôlée classe D, respect des exigences relatives aux préparations stériles injectables et à la radioprotection. **Dispensation**, libération de lot par le radiopharmacien. **Administration**, contraintes inhérentes à l'administration sous caméra TEP/scanner en mode dynamique. **Interprétation**, après reconstruction des images. La cinétique de captation du traceur est très rapide, inférieure à 3 minutes, spécifiquement au niveau des tissus prostatiques. **Élimination** des déchets radioactifs, radioprotection du patient, du personnel et de l'environnement.

Discussion/conclusion : La ¹⁸FCH TEP/scanner est une nouvelle technique d'imagerie performante utilisant un médicament radiopharmaceutique innovant permettant une mise en évidence précoce et précise de récurrence de cancer de la prostate aussi bien locale que métastatique et ayant un véritable impact sur la prise en charge thérapeutique des patients bas-normands (chirurgie, radio/hormono/chimiothérapie).

CANCER DE L'OVAIRE STADE IV : ASPECTS CLINIQUES ET MEDICO-ECONOMIQUES

A. Voidey¹, V. Nerich^{1,2}, E. Kalbacher³, B. Heyd⁴, D. Delroeux⁴, Demarchi³, X. Pivot^{2,3}, S. Limat^{1,2}
1 – Pôle pharmaceutique, 2 – Inserm U645, 3 – Oncologie Médicale, 4 – Chirurgie Digestive, Centre Hospitalo-Universitaire de Besançon

Introduction : Le cancer de l'ovaire est l'un des cinq cancers les plus fréquents chez la femme et reste le cancer féminin le plus mortel en France. Il se caractérise dans la majorité des cas (70%) par une prise en charge tardive, généralement expliquée par un diagnostic à un stade avancé (stade FIGO III-IV). A notre connaissance, les études publiées sur le cancer de l'ovaire regroupent systématiquement les stades III et IV. Aucune a étudié les patientes diagnostiquées à un stade IV d'emblée. Face au pronostic très péjoratif (survie à 5 ans de 5%), cette étude se propose d'évaluer les aspects cliniques et économiques de la prise en charge de patientes ayant un cancer de l'ovaire diagnostiqué à un stade IV.

Matériels et méthodes : L'ensemble des patientes traitées entre janvier 1999 et juin 2009 au CHU de Besançon pour un cancer de l'ovaire stade IV a été inclus. Ont été exclues les patientes perdues de vues. L'analyse économique est de type coût de la maladie. Seuls les coûts médicaux directs ont été identifiés puis valorisés : médicaments (tarif officiel 2010), hospitalisations (séance de chimiothérapies, chirurgie, intercurrentes – GHS – 2010).

Résultats : L'âge moyen au diagnostic des 21 patientes incluses dans l'étude est de 63 ans \pm 9 ans. En 1^{ère} ligne, toutes les patientes ont eu recours à un sel de platine (taux de recours au protocole « carboplatine-paclitaxel » = 84%) et 9 patientes (33%) ont bénéficié d'une chirurgie cytoréductive, complétée d'une chimiothérapie intrapéritonéale per-opératoire (CTIPPO) dans 2/3 des cas. La survie sans progression est de 14 mois [10-16]. Le nombre moyen de ligne de traitement est de 2,7 \pm 0,8. La survie globale est de 16 mois [13-27] (35 [27-73] *versus* 15 [10-17] respectivement chez les patientes ayant bénéficiées ou non d'une CTIPPO). Le coût de la maladie s'élève à 16 140 \pm 12 508€, dont seulement 20% sont imputables aux médicaments. Le coût de la maladie est significativement supérieur chez les patientes ayant bénéficié d'une CTIPPO, comparativement à celles n'en ayant pas bénéficié (25 800€ *versus* 13 200€, p=0,03).

Discussion/Conclusion : Malgré les limites (peu de patientes, caractère rétrospectif), cette étude a permis d'établir le profil d'une population peu étudiée à l'heure actuelle. Le coût de la maladie est modéré, s'expliquant par une survie globale limitée et un faible recours à des molécules onéreuses. Il est principalement corrélé aux hospitalisations. Chez les patientes candidates, la chirurgie tient toute sa place, couplée à la chimiothérapie et est associée à un coût de la maladie plus important. Elle améliore la survie globale, et ce d'autant plus si elle est complétée par une CTIPPO. Ces données demandent toutefois à être complétées.

Poster 104

CONTRIBUTION D'UN RESEAU ONCOLOGIQUE A LA FORMATION DES PHARMACIENS D'OFFICINE SUR LE BON USAGE DES ANTICANCEREUX PER OS

E. Voisine¹, K. Sejean¹, A. Certain², B. Bonan¹

¹ Hôpital Foch, Service Pharmacie, 40 rue Worth 92151 Suresnes Cedex

² CHU Bichat, Service Pharmacie, 46 Rue Henri Huchard 75877 Paris Cedex 18

Introduction : Les patients affectés par une pathologie cancéreuse sont le plus souvent intégrés dans une prise en charge pluridisciplinaire, formalisée par exemple par un réseau ville-hôpital. Les pharmaciens officinaux sont appelés à y participer, étant impliqués dans la dispensation des nombreuses thérapeutiques nécessaires et notamment les anticancéreux per os (AKPO). La complexité et la forte iatrogénie de ces derniers nécessitent donc d'identifier les besoins de formation et de documents utiles à une dispensation sécurisée et un conseil de qualité. Dans le Réseau ONCOPAL 92, un sous-groupe de travail, composé de pharmaciens hospitaliers et officinaux, a élaboré des fiches de bon usage (BU) des AKPO, dont l'évaluation fait l'objet de cette communication.

Matériel et méthodes : Les fiches de BU de 11 AKPO, complétées par des fiches d'échanges avec le patient, ont été élaborées par une externe en pharmacie, suivant un plan validé, sous la supervision du sous-groupe du réseau ; les données sont issues de sources bibliographiques fiables. La grille d'évaluation permet d'explorer la satisfaction des utilisateurs sur le plan de la quantité, de la précision, de la clarté, de l'utilité de l'information.

Résultats : Entre février et avril 2011, les 11 fiches ont été testées par 15 professionnels pratiquant en officine (12 pharmaciens ; 3 préparateurs). 80% (12/15) d'entre eux estiment satisfaisante la quantité d'informations sur les fiches tandis que 2 pharmaciens et 1 préparateur la trouvent trop dense. Si 87% (13/15) des personnes jugent le contenu pratique et clair, la totalité (15/15) confirme leur précision et leur utilité pour le conseil aux patients. Des commentaires ont été rapportés : importance de mettre les valeurs biologiques cibles sur les fiches (n=7 pharmaciens), d'insister sur les effets indésirables et les conseils associés (n =2) ; utilité du schéma posologique proposé pour faire le plan de prise avec le patient (n=1).

Discussion/conclusion : Les résultats confirment l'intérêt et l'utilité de fiches d'aide à la formation/information sur le BU des AKPO à l'usage des pharmaciens d'officine. Elles sont une aide à l'adhésion et à l'observance du patient. Les modalités de mise à disposition et de réactualisation restent à préciser ainsi que la conception d'une véritable consultation pharmaceutique prenant en compte l'ensemble des traitements du patient cancéreux, en lien avec les autres professionnels de santé impliqués.

ETUDE DE STABILITE DE L'AZACITIDINE EN CIRCUIT FROID

R. Legeron, V. Servant, F. Xuereb, S. Djabarouti, M.C.Saux, D. Breilh
Pharmacie Centrale Hôpital Haut-Lévêque CHU de Bordeaux & Laboratoire de pharmacocinétique et pharmacie clinique INSERM U 1034, avenue de Magellan, 33604 Pessac Cedex

Introduction : L'azacitidine (Vidaza[®]) ou AzaC est indiquée dans différentes hémopathies malignes. Elle se présente sous la forme d'une poudre à diluer pour suspension injectable. La suspension obtenue est stable 22h entre +2 et +8°C dans de l'eau PPI conservée au réfrigérateur. Le schéma thérapeutique préconise une administration durant 7 jours consécutifs ce qui contraint actuellement à reconstituer le produit en dehors des jours ouvrables. L'objectif de ce travail est d'évaluer la stabilité de l'AzaC et l'apparition de 2 composés de dégradation (N-formylguanylrribosylurée ou RGU-CHO et guanylrribosylurée ou RGU) dans la suspension conservée entre +2 et +8°C pendant 72 heures.

Matériel et méthodes : L'AzaC est reconstituée sous hotte à flux laminaire avec de l'eau PPI (concentration finale 25 mg/mL). La suspension obtenue est répartie en 11 seringues de 2 mL conservées entre + 2 et +8 °C à l'abri de la lumière. Trois analyses sont réalisées sur chacune des 11 seringues issues de la même préparation et d'un même lot d'AzaC à différents temps (T0, T+1h, T+2h, T+3h, T+4h, T+6h, T+8h, T+12h, T+24h, T+48h, T+72h). Les échantillons sont analysés par HPLC/UV. Les 3 composés sont séparés en 7 minutes, après injection de 20 µL, sur une colonne C18, 3 µm, 4,6 x 150 mm (Prontosil[®]) avec un gradient de phase mobile composée d'un tampon phosphate 10 mM pH 6,5 et d'acétonitrile (débit 1 mL/minute, durée 10 minutes). La détection est effectuée à 210 nm pour le RGU et à 240 nm pour l'AzaC et le RGU-CHO (méthode de dosage validée selon les normes ICH).

Résultats : Nous présentons pour l'AzaC, le RGU et le RGU-CHO, les résultats selon l'évolution sur 72 heures des rapports des AUC de chaque composé sur la somme des AUC des 3 composés. Une dégradation de l'AzaC de 9.1% est observée dès T0, de 12,8% à T+24h, de 13.1% à T+48h et de 15,8% à T+72h. La cinétique de dégradation de l'AzaC se fait en deux temps. Le RGU-CHO est le premier formé des métabolites (de 7,7 à 10,9% dans les 72 premières heures). La formation du RGU est plus tardive (de 1,4% à 4,9%). D'autre part, le processus de dégradation observé est lent dans les premières 48h, puis s'accélère.

Discussion/conclusion : L'augmentation du pourcentage de dégradation de l'AzaC (4%) et l'augmentation des produits de dégradations (2,4% et 1,6%) dans les 48 premières heures, témoignent de la stabilité de la suspension conservée entre +2 et +8°C au regard de la norme ICH Q1A (<5%). Ces résultats préliminaires sont encourageants car ils offrent par rapport à la congélation/décongélation une alternative de stockage simple et adaptée à la pratique clinique. Cette stabilité de 48h, à confirmer par des études de granulométrie, autorise la préparation des traitements à l'avance pour les administrations en dehors des jours ouvrables.

Poster 106

INTERET DE LA PREPARATION « EN SERIE » DU RITUXIMAB – BILAN DE 12 MOIS DE PRATIQUE

S. Voytenko, M. Verlinde-Carvalho, V. Vieillard, A. Astier, M. Paul
Service de Pharmacie, unité de pharmacotechnie, Hôpital Henri Mondor.
Hôpital Henri Mondor, 51 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil

Introduction : La conjoncture actuelle est propice à toutes innovations ou propositions visant à rationaliser la production des chimiothérapies ainsi qu'à la réduction des coûts liés aux pertes de produits. Dans ce cadre, nous avons choisi comme candidat le rituximab (rtx) en raison d'une marge thérapeutique élevée, d'une stabilité élevée (> 3 mois 4°C), de la répétabilité des doses, de la fréquence de prescription et de l'intérêt économique. Nous présentons ici une comparaison des résultats avec l'année n-1 (absence de préparation en série).

Matériel et méthodes : Deux années ont été étudiées : 2009 (absence de préparation en série) et 2010 (préparation en série). Les paramètres étudiés ont été obtenus rétrospectivement en 2009 à partir du logiciel de gestion de la fabrication des chimiothérapies CHIMIO® et du logiciel de prescription PHEDRA® et pour l'année 2010, uniquement à partir du logiciel CHIMIO®. Pour l'année 2009, ont été évalués la répartition des doses prescrites, % de prescription par service et le temps de préparation et de contrôle. Pour l'année 2010, ont été évalués le nombre de campagne de préparation en série et la répartition par dose, le % de poches préparées en série, le temps de préparation et de contrôle ainsi que la satisfaction du personnel des services cliniques et pharmaceutiques.

Résultats et discussion : En 2009, les trois dosages les plus prescrits étaient le 600 mg (22%), le 700 mg (45%) et le 1000 (10%). Ces dosages ont été retenus pour la fabrication en série de rtx en 2010. Le service des hémopathies lymphoïdes représentait plus de 80% des prescriptions. En 2010, 124 ± 17 poches ont été préparées mensuellement correspondant à 22 séries (7 pour le 600 mg, 10 pour le 700 et 3 pour le 1000 mg) et représentant 62% des doses préparées. Le temps épargné a été estimé à 145 heures. Que ce soit le personnel de l'UPC (17% de poches fabriquées en moins dans l'UPC donc moins de stress) ou le personnel des services cliniques (absence d'attente le matin en HDJ), la satisfaction était majeure. En termes d'économie, elle a été estimée à 50 000 € pour une dépense annuelle d'environ 2.9 millions.

Conclusion : Compte tenu des résultats présentés, il s'avère que la préparation en série du rtx est possible, qu'elle permet de gagner en qualité, en temps et en économie. De plus, cela permet de diminuer le stress aussi bien dans les services cliniques que dans l'UPC. Nous envisageons d'étendre notre expérience à d'autres anticorps monoclonaux.

Poster 107

GESTION DE L'URGENCE THERAPEUTIQUE : UNE EXPERIENCE DE DEUX ANS A L'HOPITAL HENRI MONDOR

M Carvalho¹, S Voytenko¹, V. Vieillard¹, E. Assaf², C. Haioun^{2,3}, A Astier¹, M Paul¹

GH Henri Mondor, ¹: Service Pharmacie, ²: service d'Oncologie médicale, ³: service des Hémopathies Lymphoïdes, 51 av du maréchal de Lattre de Tassigny, 94000 Créteil

Introduction : A l'hôpital Henri Mondor est exercée à la fois l'activité d'Hématologie et d'Oncologie Médicale. Ses services requièrent de façon exceptionnelle, la mise à disposition de chimiothérapies en dehors des heures d'ouverture de l'unité de préparation des chimiothérapies (UPC) et le week end. Dans un souci de continuité des soins et de sécurisation de la préparation des chimiothérapies (centralisation totale), la pharmacie, en partenariat avec les responsables des unités médicales a souhaité mettre en place une organisation pour répondre à ces besoins. Nous présentons ici cette organisation et les résultats après un an de fonctionnement.

Matériel et méthodes : Des réunions médico-pharmaceutiques ont permis de définir d'une part les situations cliniques nécessitant une chimiothérapie en urgence (tumeurs blastiques, lymphomes de Burkitt, LAM hyperleucocytaires...) et d'autre part, de sélectionner les anticancéreux à utiliser compte tenu de leur efficacité mais aussi de leur stabilité et de leur coût. Aucune indication en Oncologie n'a été retenue. Enfin, les différentes possibilités d'organisation ont été évaluées (interne de garde, astreintes pharmaceutiques, mise en place d'un kit d'urgence). Enfin des indicateurs ont été définis afin de suivre l'utilisation du kit d'urgence (fréquence d'utilisation, fréquence de recyclage, pourcentage de kits non dispensés dans leur intégralité, pourcentage de kits périmés...).

Résultats : Les situations cliniques retenues ont été uniquement celles des hémopathies malignes : ...Pour les anticancéreux, seuls 5 médicaments ont été retenus: doxorubicine, vincristine, daunorubicine, cyclophosphamide et methotrexate (intrathécale). Compte tenu de la bonne stabilité des ces anticancéreux et du coût raisonnable, la pharmacie a proposé l'élaboration d'un « kit d'urgence » composée de doses « standards » et disponible 24H/24. Le kit se compose ainsi de 2 seringues de daunorubicine 80 mg, 2 poches de cyclophosphamide 500 mg, 2 seringues de doxorubicine 25 mg, 1 poche de vincristine 1mg et 1 seringue de méthotrexate 15mg pour administration intrathécale. Chaque poche de ce kit peut ainsi être dispensée individuellement par l'interne de garde en fonction des besoins des services au vu d'une ordonnance type. Après 2 ans de mise en place, le kit d'urgence n'a été prescrit que 5 fois ; il n'a jamais été utilisé en totalité mais toujours de façon partielle et ce pour les médicaments suivants : 4 seringues de daunorubicine, 1 poche de vincristine, 2 seringues doxorubicine, 1 poche de cyclophosphamide, 1 seringue de methotrexate. L'ensemble des préparations a été recyclé à l'exception des seringues de daunorubicine (fréquence de prescription insuffisante pour permettre un recyclage) ce qui représente un coût moyen annuel de 818 €.

Conclusion : Le kit d'urgence est une option originale ayant permis de répondre au besoin de l'urgence de façon très satisfaisante. Il présente l'avantage d'être peu coûteux et sûr car préparé et contrôlé selon les procédures de l'UPC, facile à mettre en place et sans contrainte de formation contrairement au recours aux astreintes pharmaceutiques ou à l'interne de garde.

Poster 108

IATROGENIE MEDICAMENTEUSE : SURDOSAGE DE VINBLASTINE EN ASSOCIATION AVEC LA CLARITROMYCINE

O. Thirion, M. Carvalho, S. Voytenko, V. Vieillard, A. Astier, M. Paul
GH Henri Mondor, Service Pharmacie, 51 av du maréchal de Lattre de Tassigny, 94000 Créteil

Introduction : En milieu hospitalier, la fréquence des accidents iatrogènes est variable suivant les études mais peut atteindre 16,6 %. Malgré une culture de l'iatrogénie médicamenteuse qui tend à croître, de nombreux incidents sont encore recensés dus entre autre à une analyse parcellaire de la prescription en hôpital de jour (HDJ). L'observation rapportée ici illustre l'importance de l'évaluation de l'ensemble de la prescription des patients HDJ recevant un anticancéreux qu'il soit à visée immunologique ou cancérologique.

Matériel et méthodes : Mr X, 56 ans, est suivi dans le service de médecine interne pour un purpura thrombopénique immunologique diagnostiqué en 2009 et répondant insuffisamment aux traitements classiques initiaux. L'instauration d'un traitement par alcaloïdes de la pervenche est décidée : vinblastine 8 mg. Parallèlement, un traitement d'éradication d'*Helicobacter Pylori* est instauré (trithérapie constituée de 2 antibiotiques (Clamoxyl 1000 mg matin et soir + clarithromycine 500 mg matin et soir) et de 1 inhibiteur de pompe à protons (Oméprazole 20 mg matin et soir) pendant 15 jours.

Résultats : A l'arrêt du traitement par trithérapie, le patient présente des signes d'asthénie intense ainsi qu'une anorexie et un arrêt des selles sans arrêt des gaz. Un contrôle des plaquettes montre une thrombopénie avec des plaquettes à 46 000. Ce résultat ainsi que les douleurs abdominales et l'absence de selles motivent le patient à se présenter aux urgences de l'Hôpital Henri Mondor le lendemain. Le résultat des analyses biologiques met en évidence une pancytopénie accompagnée d'une agranulocytose (PN à 300), d'une cytolyse hépatique et d'une cholestase. Un surdosage de vinblastine est alors suspecté par le clinicien compte tenu des signes cliniques et confirmé par le pharmacien du fait que la clarithromycine est un puissant inhibiteur du cytochrome P450-3A4, cytochrome impliqué dans la métabolisation de la vinblastine. Une recherche bibliographique a permis de confirmer cette interaction peu retrouvée. Fort heureusement, aucune séquelle majeure n'a été à déplorée mais le patient a du être hospitalisé pendant 3 semaines.

Conclusion : Ce cas clinique illustre bien la nécessité d'avoir une lisibilité complète sur l'ensemble des traitements prescrit au patient (anticancéreux et autres médicaments) afin d'éviter tout problème iatrogénique.

UNE SERIE CHIMIQUE PROMETTEUSE POUR LA CHIMIOTHERAPIE ANTICANCEREUSE, LES IMIQUALINES. ETUDES DE FORMULATION, ACTIVITE CYTOTOXIQUE, MECANISME D'ACTION.

C. Constant¹, S. Khier¹, S. Paniagua¹, S. Begu², A. Aubert², N. Bec³, C. Larroque³, J.-P. Moles⁴, F. Pinguet⁵, P.A. Bonnet¹, C. Masquéfa¹, F. Gattacceca¹

1Pharmacochimie et Biomolécules, EA4215, Faculté de Pharmacie, 15, av Charles Flahault, BP 14491, 34093 Montpellier Cedex 5, France

2Laboratoire de Galénique, Faculté de Pharmacie, Montpellier, France

3 INSERM, EMI 229, CRLC Val d'Aurelle, 34 298 Montpellier, France

4INSERM, U1058, Faculté de Pharmacie, Montpellier, France

5Laboratoire d'oncopharmacologie, CRLC Val d'Aurelle, 34 298 Montpellier, France

Introduction : Les imiqualines constituent une nouvelle série chimique, protégée par un brevet d'invention international. Ces composés ont été synthétisés au laboratoire par modulation de la structure hétérocyclique de l'imiquimod. Deux molécules leader, **EAPB0203** et **EAPB0503**, ont une action cytotoxique sur des lignées cellulaires tumorales humaines, en particulier dans le mélanome et le lymphome. **EAPB0203** entraîne l'apoptose de cellules de lymphome ATL et ralentit la croissance tumorale dans un modèle de souris nude xenogreffée par des cellules humaines de mélanome. La toxicité des deux composés semble faible par voie générale. La première étape de ce travail porte sur les essais de pré-formulation de l'**EAPB0503**, qui présente une très faible solubilité. L'effet cytotoxique des molécules leader sur de nouveaux types de cellules tumorales a été étudié, tandis que leur mécanisme d'action était exploré.

Matériels et méthodes : Plusieurs stratégies de formulation de l'**EAPB0503** ont été testées : émulsions L/H, utilisation de tensio-actifs non-ioniques, de co-solvants, de cyclodextrines, acidification du pH. L'effet cytotoxique des molécules leader a été évalué dans les lignées tumorales de colon HT29, HCT116, T84 et SW480 par le test du MTT. La polymérisation des microtubules en présence des molécules leader a été observée dans la lignée tumorale de mélanome A375 par immunofluorescence. L'effet des molécules leader sur le cycle cellulaire a été évalué sur la lignée A375 par cytométrie en flux après marquage à l'iodure de propidium. Un modèle d'anneaux aortiques de rat *ex vivo* a été utilisé pour étudier l'effet des molécules leader sur l'angiogenèse.

Résultats : La formulation permettant d'obtenir la concentration solubilisée d'**EAPB0503** la plus élevée implique l'utilisation de cyclodextrines à pH acide. Les concentrations inhibitrices 50% sont comprises entre $2,88 \cdot 10^{-7}$ et $2,65 \cdot 10^{-6}$ M pour l'**EAPB0203**, entre $1,24 \cdot 10^{-8}$ et $7,81 \cdot 10^{-8}$ M pour l'**EAPB0503**, selon les lignées testées. Les molécules leader perturbent la polymérisation des microtubules, entraînent un blocage du cycle cellulaire en G2/M, mais ne semblent pas avoir d'effet sur l'angiogenèse.

Conclusion et perspectives : Ces études confirment le caractère prometteur de l'**EAPB0203** et de l'**EAPB0503** dans plusieurs types de tumeurs. Le travail de galénique permet de proposer une formulation administrable *in vivo*. L'effet direct des molécules leader semble impliquer une action sur la polymérisation des microtubules. Le mécanisme d'action est en cours d'exploration grâce à de nombreuses collaborations, qui nous permettront de poursuivre les études initiées ici, et d'y associer des approches complémentaires, telles la transcriptomique et l'étude de l'effet immunomodulateur des molécules leader.

Liste des participants (au 28/09/2011)

AILLAUD	THIERRY	RUEIL MALMAISON
ALESSANDRA	CHRISTINE	TOULON
ALGRAIN	ISABELLE	ECOUEN
ALMON	MAGALI	BORDEAUX
ARCHET	ISABELLE	PARIS
ARNAUD	PHILIPPE	PARIS
ARRIUDARRE	CHRISTIANE	AIX EN PROVENCE
ASTIER	ALAIN	CRÉTEIL
BALLLOT BROSSIER	CLAIRE	MARGENCY
BARDEY	VERONIQUE	BELLEY
BARDIN	CHRISTOPHE	PARIS
BASCOULERGUE	MAUD	AULNAY SOUS BOIS
BASUYAU	FLORENCE	ROUEN
BATIFOULIER	MATHIEU	DIJON
BAYLE	FRANÇOISE	TARBES
BAZIN	CHRISTOPHE	PARIS
BEGON LOURS	CHANTAL	HAZEBROUCK
BELLANGER	AGNÈS	PARIS
BENIZRI	FREDERIC	MARSEILLE
BEON-ANDRE	NELLY	BAR SUR SEINE
BERGES	RAPHAËL	MARSEILLE
BERRY	FREDERIC	VALLAURIS
BERTHOLLE	VALÉRIE	LYON
BERTHOMIER	FABIENNE	COURBEVOIE
BERTRAND	BENJAMIN	MONTPELLIER
BIMONT	GAËLLE	ROUEN
BIRBES	FABIENNE	CANNES
BISSEUX	LAURENCE	PARIS
BLANC-LEGIER	FRANCOISE	AVIGNON
BLAYAC	CHRISTINE	RUEIL-MALMAISON
BLIN	ANNIE	BEAUVAIS
BOEUF	DIDIER	PELUSSIN
BONAN	BRIGITTE	SURESNES
BONDIL	PIERRE	PARIS
BORGET	ISABELLE	VILLEJUIF
BOUILLOT	HANNA	SAINT-DIZIER
BOUQUIN-MARC	VERONIQUE	AUCH
BOURBONNAIS	VIRGINIE	LYON
BOUSLIMANI	AMINA	MONTPELLIER
BRAGUER	DIANE	MARSEILLE
BRETELLE	PATRICE	PARIS
BREUIL	CÉCILE	CAEN
BRUNNER	CATHERINE	SION
BRUNO	FABIEN	PARIS
BURDE	FABIENNE	LAON
BURDE	FRÉDÉRIC	REIMS
BURNEL	SYLVIE	PARIS
CABELGUENNE	ARNAULD	TOULOUSE
CADART	HÉLOISE	REIMS
CAHARD	CORINNE	THIONVILLE
CAILLEAUX	CLAUDINE	AVIGNON
CARDON	NICOLAS	VINCENNES
CARLES	GÉRARD	MARSEILLE
CARPENTIER	CYANE	ISSY LES MOULINEAUX

CARVALHO	MURIEL	CRÉTEIL
CASIMIR	NADINE	FEURS
CASTALDO	FLORENCE	PARIS
CASTERET	JEAN-FRANÇOIS	TOULOUSE
CAZELLES	SEBASTIEN	MEUDON LA FORET
CAZIN	JEAN-LOUIS	LILLE
CERET	MARC	NANTERRE
CHAPIRON	XAVIER	NEUILLY-SUR-SEINE
CHARRASSE	ANNE	MONACO
CHARRIER	CAROLINE	PARIS
CHATELUT	ETIENNE	TOULOUSE
CHENOT	EMILE	VANDOEUVRE-LES-NANCY
CICCHERI	FRANÇOIS	CORTE
CITERNE	JOHANNA	VENDOME
CIVILETTI	KARINE	13616
CLEMENT	JEAN-CHRISTOPHE	COURBEVOIE
CLEYET-MERLE	ANNE	LYON
COHAT	HERVE	MEUDON LA FORET
COMPAGNON	FLORENCE	CARVIN
COULON	PIERRE-HENRI	MAISONS LAFFITTE
COUSIN	CHRISTELLE	NIMES
CUNY	PASCALE	PARIS
DAGRENAT	ISABELLE	COMPIEGNE
DE BERTOULT	DELPHINE	ARRAS
DE CROZALS	FRANCOISE	AVIGNON
DEBRUILLE	CATHY	DOUAI
DELATTRE	THIBAUD	DARDILLY
D'ELBEE	VICTOIRE	NIORT
DELHOUME	ANNE	GRENOBLE
DELLA CHIESA	NATHALIE	SARREBOURG
DELORME PENAVAYRE	MARTINE	COGNAC
DEMONTROY	BRIGITTE	MARSEILLE
DERHAROUTUNIAN	CORINNE	VIENNE
DESAIGUES	LAURENCE	BORDEAUX
DESOIL	MARIE	SAINT MALO
DETOUL	CHRISTINE	TOUL
DEVYS	CATHERINE	ANGERS
DOREAU	CHRISTIAN	PARIS
DROUIN	JEHAN-YVES	RUEIL MALMAISON
DUBALEN	LAURENT	PARIS
DUBAN	MARTINE	DIJON
DUBOST	EMILIE	POITIERS
DUMAZER-CARLES	CAROLINE	AUBAGNE
DURIEZ	AUDREY	FRESSAIN
DUVAL	BERTRAND	LA DEFENSE
EGEA	PATRICK	RUEIL-MALMAISON
ELSENER	SYLVIE	NEUILLY SUR SEINE
ETIENNE-SELLOUM	NELLY	STRASBOURG
EXINGER	DELPHINE	STRASBOURG
FARACO-BONNIER	PASCALE	NICE
FAURE	RÉMI	LYON
FAURE-SGARIOTO	AMANDINE	PARIS
FAVIER	MIREILLE	NIMES
FERRARI-FERNANDEZ	SYLVIE	PAU
FERRY	MATHIEU	MONTFERMEIL
FLANDRIN	LAURENCE	SAINT-OMER
FLORENTIN	VIRGINIE	NEUILLY SUR SEINE

FLOUTARD	EDITH	BEZIERS
FOUCHER	SÉVERINE	CLAMART
FOUGEREAU-SERAFINI	EMMANUELLE	MARSEILLE
FULGONI	MAURO	RUEIL MALMAISON
FUSS	AUDREY	STRASBOURG
GABARD	DENIS	SAINT PRIEST
GARD	CLAUDINE	PARIS
GAUDY	CAROLINE	MARSEILLE
GAUTHIER/VILLANO	LAURENCE	MARSEILLE
GIBAUD	STEPHANE	NANCY
GIL	BERNARD	MONTPELLIER
GINESTET	HÉLÈNE	PARIS
GIRAUD-MOREL	VERONIQUE	CORNEBARRIEU
GRAFF	VERONIQUE	STRASBOURG
GRANGIER	GERALDINE	METZ
GRAS	CORINNE	BOURGES
GRIESEMANN	ERIC	LA ROCHELLE
GUAY	CATHERINE	COURBEVOIE
GUILLARD	SYLVIE	LYON
GUILLEMOTONIA	MARIE-JOSÉ	MONT DE MARSAN
GUIRAUD	CHRISTIAN	RUEIL MALMAISON
HAMON	POL-ANTOINE	RUEIL MALMAISON
HELVIG	ALIX	MARSEILLE
HERBIN	GUILLAUME	SAINTES
HOURDEQUIN	VINCENT	PARIS
HUSSON	HENRI-PHILIPPE	PARIS
HUSSON	MARIE-CAROLINE	PARIS
IDRAC	NATHALIE	TARBES
JANISCZAK	MONIQUE	LA DEFENSE
JAVAUDIN	LOÏC	RENNES
KARCHER	MICHELE	SARREBOURG
KARKI	ALAIN	RUEIL MALMAISON
LABROSSE	HELENE	LYON
LAGARDE	ALINE	LIMOGES
LAMAND	VIRGINIE	PARIS
LANGOUET	ANNE-MARIE	MELUN
LAROULANDIE	MARTINE	BOULOGNE-BILLANCOURT
LARRUE	VIRGINIE	MARCQ-EN-BAROEUL
LATOUR	JEAN FRANCOIS	LYON
LAURE	DOROTHEE	LE HAVRE
LE GRAND	MARION	MARSEILLE
LE MERCIER	FRANCK	BOULOGNE-BILLANCOURT
LE ROY	AUDE	MARSEILLE
LEFEBVRE	OLIVIA	PARIS
LEMARQUIS	JEAN-CHRISTOPHE	RUEIL-MALMAISON
LEPAGE	CORALIE	SURESNES
LEROY	PATRICIA	LE CHESNAY
LESTER	MARIE-ANTOINETTE	RENNES
LHERMINIER	MANUEL	TOULOUSE
LOBROT	FLORENCE	RUEIL MALMAISON
LORIEAU-THIBAUT	RAPHAËLE	NEUILLY SUR SEINE
LORTAL	BARBARA	BORDEAUX
LOUIN	MICHÈLE	LAGNY SUR MARNE
MABIALA	HONORÉ	MEAUX
MACHON	JULIEN	MACON
MADELAINE	ISABELLE	PARIS
MAGNARD	OLIVIER	BOULOGNE BILLANCOURT

MAHEO	YANNICK	BOULOGNE
MAI BA	CAM UYEN	NOISY LE GRAND
MAKDISE	FADIA	SENS
MANSON	JULIEN	PONTOISE
MARCHAUD	ANGELIQUE	ROMANS SUR ISERE
MARGATHE	ELISABETH	HYERES
MARI	ESTELLE	LYON
MARTEL	PASCAL	MARSEILLE
MARTIN	ERNEST	ISSY LES MOULINEAUX
MARTIN PRIVAT	DOMINIQUE	MONTPELLIER
MASSIAS	JEAN MARC	PARIS
MASSON	LAURENT	REIMS
MAZOT	VIRGINIE	PARIS
MEIER	KLAUS	HAMBOURG
MEMERY	SYLVIE	PARIS
MENAGER	ANGÉLINE	ORLEANS
MERCIER	PASCAL	LA GARENNE COLOMBES
MEULLE	FLORIAN	PARIS
MEUNIER	FRÉDÉRIC	LYON
MEUNIER -DANEL	VALÉRIE	HAGUENAU
MILLOT	ANNAÏCK	SAINT-DIÉ DES VOSGES
MOLAC	JOELLE	BRIIS SOUS FORGES
MONTI	PHILIPPE	RUEIL MALMAISON
MOPTY	ARNAUD	VALLAURIS
MORAND	RUDY	
MORY	JEAN-EUDES	MARMOUSIN
MOURLAT	BENOÎT	BOULOGNE BILLANCOURT
MUZARD	ALEXANDRA	CAEN
NAVEAU PLOUX	CATHERINE	LE MANS
NEBOT	NICAISE	LE CHESNAY
NICOLAS	NADEGE	METZ
NILLUS	OLIVIER	PARIS
NOIREZ	VERONIQUE	METZ
OBLED	SAADIA	ISSOUDUN
OLLIVIER	CATHERINE	CAEN
OTTOMANI	HÉLÈNE	LYON
PANABIERES	CATHERINE	MONTPELLIER
PARET	MARTINE	LYON
PASQUIER	VERONIQUE	SALON DE PROVENCE
PAUL	MURIEL	CRETEIL
PELOSO	CLAIRE	PARIS
PERIE	PATRICK	NEUILLY-SUR-SEINE
PERRIER	CAROLINE	MONTPELLIER
PERRIOT	CHLOÉ	PARIS
PHILIP-RICOU	NATHALIE	RUEIL-MALMAISON
PIGUE	CHRYSTELLE	MONTPELLIER
PINGAUD	CÉLINE	SOISSONS
PINGUET	FREDERIC	MONTPELLIER
PIVOT	CHRISTINE	LYON
PLUJA-JEAN	NADINE	AVIGNON
POBEL	ISABELLE	MARSEILLE
POIVRE	MARTINE	LA GARENNE COLOMBES
PONS	LAURENCE	NEUILLY SUR SEINE
POTELLE	BÉATRICE	PARIS
POURROY	BERTRAND	MARSEILLE
PREBAY	DANIELLE	STRASBOURG
RAHAL	AMAL	PARIS

RANCHON
RECOULES
REY-RUBIO
RIOUFOL
ROBEZ-PREUX
ROCQUAIN
RONFORT
ROSE
ROUBAUD
SALAH
SAMELSON
SANCHEZ
SCHWIERTZ
SEBERT
SERON
SERVANT
SIAUD
SIEU
SKULI
SLIMANO
SOUCHET
SOULA
SOUSSELIER
SPREUX
SUISSE- GUILLAUD
SYLVOZ
TABARY
TABET
TEIL
THIMONIER
TOURNAMILLE
TROCCAZ
TROUDART
VALLE
VESIN
VIAUD
VIGNE
VIGNE
VIGNERON
VINCENT-CANTINI
XUEREB
ZIMMERMANN

FLORENCE
CHRISTINE
BENJAMIN
CATHERINE
PATRICK
JULIEN
ANNIE
ESTELLE
SOPHIE
LYES
LAURENCE
DANIEL
VERANE
GREGORY
AURELIE
VINCENT
BENOÎT
EMILIE
MATTHIEU
FLORIAN
PASCAL
VERONIQUE
BEATRICE
CATHERINE
FRANCOISE
NATHALIE
FLORENCE
COLETTE
JULIE
BENOÎT
JEAN-FRANCOIS
ELODIE
THIERRY
CAROLINE
FABIENNE
VALÉRIE
JONATHAN
JONATHAN
JEAN
ISABELLE
FABIEN
AUDREY

PIERRE BENITE
GRENOBLE
BREST
LYON
NOISY LE GRAND
AUBAGNE
COURBEVOIE
ROUEN
MOUGINS
NEUILLY-SUR-SEINE
NEUILLY SUR SEINE
LYON
PIERRE BENITE
MEUDON LA FORET
MONTPELLIER
PESSAC
PROVINS
MAINVILLIERS
L'ISLE JOURDAIN
REIMS
PARIS
NOYON
PERIGUEUX
MAISONS LAFFITTE
CHAMBERY
GRENOBLE
MONTPELLIER
PARIS
SAUMUR
SAINT PRIEST
TOURS
GRENOBLE
COURBEVOIE
BAR LE DUC
PARIS
RENNES
CAEN
CAEN
VANDOEUVRE
BORDEAUX
PESSAC
NEVERS

Index

A

ALBERTINI L	30
ALLOUETTEAU S	31
AYACH L	32

B

BARDIN C	33
BASUYAU F	11
BELLANGER A	34
BERGES R	12
BERRUYER M	35
BERTHOLLE V	13
BERTRAND B	36
BIMONT G	37
BISSEUX L	14
BOUATTOUR H	38
BOUSLIMANI A	20
BREUIL C	39

C

CADART H	40
CAMUT A	41
CARVALHO M	125
CATOIRE C	42
CHEMIN M	43, 44
CITERNE J	45
COLOMBIER A S	46
COUDER F	15
CUNY P	47, 48

D

DE CROZALS F	49
DE CROZALS F	50
DELAGE E	51
DESOIL M	52, 53
DEVYS C	54
DIEBOLD G	55
DURAND J	56

E

ETIENNE-SELLOUM N	57
-------------------	----

F

FAURE R	58
FERRY M	59
FOUERE A	60
FUSS A	61, 62

G

GARRIGUE P	63
GAUTHIER-VILLANO L	64
GILBERT P	65
GUILLEMOTONIA MJ	66

H

HENRIET T	67
HEROLD M	69

L

LACASSIE-DABADIE S	70
LAGARDE A	71, 72
LAMAND V	73
LARIVIERE I	74
LE BRIS-TOMCZAK A	75
LE GRAND M	16
LEGER M	77
LEMTIRI-FLOREK J	78
LOTTIN M	79
LOUSTALOT MC	80

M

MADELAINE I	81, 82
MAGNEUX C	83
MAI BA C U	84
MASQUEFA	126
MENNEGLIER B	85
MEUNIER	86
MEUNIER F	86
MOLAC J	87
MUZARD M	88

O

OTTOMANI H	89
------------	----

P

PELOSO C	90
PERICHON PO	91
PERISSUTTI M	92
PETIT-JEAN E	93
PINGUET F	94
PLUJA-JEAN N	95
POBEL I	96
POTELLE B	97
POURROY	98
POURROY B	17, 99

Q

QUINTARD A 100

R

RANCHON F 18, 101, 102, 103
RESPAUD R 104
ROCCA M 105
ROSE E 106
RUGHOO L 107

S

SAINT-GERMAIN P 108
SLIMANO F 109
STEHLE R 110
SUTRA C 111

T

TOTH K 112, 113
TROCCAZ E 114, 115

V

VADOT L 116
VIAUD V 117
VIEILLARD V 19, 118
VIGNE J 119
VOIDEY A 120
VOISINE E 121
VOYTENKO V 123

X

XUEREB F 122