

TABLE DES MATIERES

SOCIETE FRANÇAISE DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE	3
REMERCIEMENTS	7
PROGRAMME	8
ASSEMBLEE GENERALE	9
COMMUNICATIONS ORALES	10
COMMUNICATIONS AFFICHEES	17
INDEX DES AUTEURS	101
LISTE DES PARTICIPANTS	106



SFPO

Société Française de Pharmacie Oncologique

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

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



CONTACTS – Membres du Conseil d'Administration

Président :

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

Autres membres du CA :

Dr F. BLANC-LEGIER
Clinique Sainte Catherine
84082 AVIGNON Cedex 02
f.blanc-legier@isc84.org

Vice-Président :

Pr A. ASTIER (Vice-Président de l'ESOP)
Centre Hospitalier Henri Mondor
51 Av du Maréchal de Lattre,
94010 CRETEIL
alain.astier@hmn.aphp.fr

Dr E. FOUGEREAU
Institut Paoli Calmettes
232 Bd Sainte Marguerite, BP 156
13273 MARSEILLE Cedex 09
fougeraue@marseille.fnclcc.fr

Trésorier :

Dr J.F. LATOUR
Centre Léon Bérard,
28 rue Laennec
69008 LYON
latour@lyon.fnclcc.fr

Dr C. PIVOT
Hôpital Edouard Herriot
69374 LYON Cedex 03
christine.pivot@chu-lyon.fr

Secrétaires:

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

Dr S. SAIZY-CALLAERT
CH Intercommunal
40 avenue de Verdun
94010 CRETEIL Cedex
sophie.callaert@chicreteil.fr

Dr D. PREBAY

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

Dr P. TILLEUL

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

ADHESION SFPO - ESOP

Si vous souhaitez adhérer à la SFPO, contactez le trésorier ou éditez la fiche d'inscription sur le site web.
Le montant annuel de la cotisation est de 30 euros.
Tout adhérent à la SFPO est, de fait, adhérent à l'ESOP

Société Française de Pharmacie Oncologique

Siège social : Institut Paoli Calmettes, Service Pharmacie
232 Boulevard Sainte Marguerite, BP 156 – 13273 MARSEILLE Cedex 09

Web : <http://www.sfpo.com>
Association régie par la loi de 1901

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

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

SES ACTIVITES

Manifestations

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.

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), qui est elle-même le **seul représentant des 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 :**

- œ Réception gratuite de l'EJOP, **European Journal of Oncology Pharmacy**,
- œ Possibilité de participer à la **formation continue** européenne des **Masterclass**, dont la première édition aura 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 :**

- œ Accès aux informations du **site Web**,
- œ **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 vis à vis l'ASCO...

L'ESOP

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

REMERCIEMENTS

La SFPO remercie les laboratoires suivants:

AMGEN
ASTRA ZENECA
B. BRAUN Médical
BRISTOL MYERS SQUIBB
BAXTER SAS
BAYER Pharma
CELGENE
CHUGAI PHARMA
COACH-IS
CODAN France
COMPUTER ENGINEERING
FRESENIUS KABI France
GLAXO SMITH KLINE
GE HEALTH CARE
INTSEL CHIMOS
JANSSEN CILAG
LILLY
MACO PHARMA
MAYNE PHARMA
MERCK Génériques
MERCK LIPHA Santé
MSD CHIBRET
NOVARTIS Pharma SAS
PANPHARMA
PFIZER-PHARMACIA
PHARMAT
PHARMION
PIERRE FABRE Médicament
RATIOPHARM
ROCHE
SANOFI- AVENTIS
SCHERING PLOUGH
TEVA
VARIAN

PROGRAMME

des VI^{èmes} journées nationales de la SFPO

Jeudi 11 Octobre 2007

- 9 h - 9 h 15 Introduction - D^f F. Pinguet (Montpellier)
9 h 15 - 10 h Pharmacogénétique et ses applications - P^f G. Milano (Nice)
10 h - 10 h 45 Les anticorps monoclonaux sont-ils stables? - P^f A. Astier (Paris)
10 h 45 - 11 h 15 Pause
11 h 15 - 12 h 15 Symposium SANOFI AVENTIS : « Gérer et prendre soin »
Déjeuner sur stand
14 h - 15 h 30 Ateliers:
Atelier 1 Analyse des prescriptions hors groupes I et II au niveau national et au niveau local
A. Bellanger (Paris), M. Dahan (Paris), C. Ollivier (Caen), S. Lima (Besançon)
Atelier 2 Stabilité des médicaments anticancéreux - Impact de la T2A
S. Callaert (Créteil), A. Helvig (Marseille), J. Vigneron (Nancy), AL. Ferrio (Paris)
Atelier 3 Optimisation de l'organisation d'une unité de préparation centralisée
B. Bonan (Paris), F. Morey (Bourg-en-bresse), JF. Latour (Lyon), N. Metzger (Paris)
15 h 30 - 16 h 30 Symposium GSK : nouvelles avancées dans le cancer du sein métastatique surexprimant HER2
16 h 30 - 17 h Pause
17 h - 18 h 30 Reprise des ateliers 1,2 et 3
18 h 30 - 19 h 30 Assemblée générale

Vendredi 12 Octobre 2007

- 8 h 30 - 9 h 30 Communications orales sélectionnées
9 h 30 - 10 h 15 Actualités sur le myélome - P^f P. Moreau (Nantes)
10 h 15 - 10 h 30 Pause
10 h 30 - 11 h 30 Symposium ROCHE : « Les soins de support en oncologie, rôle du pharmacien »
11 h 30 - 12 h 15 Analyse pharmaco-épidémiologique en oncologie
Applications au Temozolomide - D^f P. Tilleul (Paris)
12 h 15 - 12 h 45 Communication SFPC :
Prise en charge des infections fongiques chez le patient cancéreux – P^f D. Breilh (Bordeaux)
Déjeuner sur stand
14 h - 14 h 30 Remise des prix des posters et bourse de recherche
14 h 30 - 16 h 30 Patients atteints de pathologie cancéreuse et place du pharmacien:
Atelier 1 Coordination de la prise en charge : implication des pharmaciens hospitaliers et d'officine
S. Burnel (Paris), D. Brasseur (Bernay), F. Blin (Caen)
Atelier 2 Approche psychologique du patient : «dire, comment le dire, quelles questions ?»
S. Moreau (Paris), F. Scotte (Paris)
16 h 30 - 16 h 45 Clôture du congrès

ASSEMBLEE GENERALE

Société Française de Pharmacie Oncologique

Jeudi 11 octobre 2007 18h30 – 19h30

Ordre du jour :

- Présentation générale : F. PINGUET - Président

- Bilan Financier : J.F LATOUR - Trésorier

- Bilan des actions :
 - Actions Internationales : A. ASTIER - Vice Président
 - Site internet : C. PIVOT
 - Asclépios : S. CALLAERT
 - Formation : D. PREBAY - Secrétaire
 - Bonnes pratiques : F. BLANC LEGIER
 - Pharmacoépidémiologie : P. TILLEUL
 - Stabilités des MAC : F. PINGUET
 - Référentiels : C. OLLIVIER - Secrétaire

- Modification des statuts : J.F LATOUR

- Elections : F. PINGUET

- Questions diverses : F. PINGUET

COMMUNICATIONS ORALES

AUDIT DES CONDITIONS D'UTILISATION DE L'ALEMTUZUMAB (MABCAMPATH®) DANS LES LYMPHOMES T A L'HOPITAL SAINT-LOUIS

Nguyen M., Madelaine-Chambrin I., Faure P. et le comité du médicament.

Service Pharmacie, hôpital Saint-Louis, AP-HP, 11 avenue Claude Vellefaux 75011 PARIS

Objectif : L'alemtuzumab (Al), anticorps monoclonal facturé hors Groupe Homogène de Séjour (GHS), se lie aux récepteurs CD 52 exprimés principalement à la surface des lymphocytes périphériques sanguins B et T normaux et malins. Le lymphome T est une entité rare et représente moins de 15 % des lymphomes non hodgkiniens. Les traitements de cette pathologie ne sont que transitoirement efficaces. L'Al est utilisé hors AMM dans le traitement des lymphomes T, où de nombreuses études ont montré son efficacité. Al s'administre en perfusion intraveineuse (IV) de 2 heures et nécessite une phase initiale d'escalade de dose de 3 à 10 puis 30 mg sur une période de 3 à 7 jours, suivi d'injections de 30 mg 3 fois par semaine pour un total de 12 semaines maximum. Cependant, l'administration d'Al provoque une déplétion immunitaire profonde, responsable de toxicité hématologique importante et d'une susceptibilité accrue aux infections opportunistes. L'objectif de cette étude est la réalisation d'un audit sur les conditions d'utilisation d'Al dans les lymphomes T à l'hôpital Saint-Louis. **Matériels et méthode :** Les données ont été recueillies rétrospectivement à l'aide de 2 outils : logiciel de suivi des prescriptions à la pharmacie (BO) et les dossiers patients sur la période de 01/2003 à 12/2006. Les items suivants ont été relevés : voie d'administration, respect du schéma posologique, prophylaxie anti-infectieuse, infections dans les 6 mois, prémédication avant injection d'Al et tolérance hématologique.

Résultats : 21 patients (8F, 13H) atteints de lymphome T ont été colligés. La moyenne d'âge est de 51,8 ans. Il a été relevé 365 injections d'Al : 76 % se font par voie sous-cutanée. L'escalade de dose a été respectée pour 71,4 % (15/21) des dossiers. Pour les autres : 3 ont eu une escalade différente de l'AMM, du type 1, 5, 10 mg, et 3 dépassaient le délai de 7 jours. Plus de 88 % des injections ont été précédées d'une prémédication afin de limiter les réactions liées à la perfusion. Malgré cette précaution, il a été relevé 17,8 % de réactions : 4 d'entre elles, type choc anaphylactique, ont conduit à une hospitalisation ; les autres étaient majoritairement des douleurs ou des rougeurs au point d'injection. Plus de 70 % des injections d'Al ont été encadrées d'une prophylaxie anti-infectieuse qui semble efficace puisque seuls 17 épisodes infectieux ont été comptabilisés dont 17,6 % de réactivation de CMV. L'Al est bien toléré sur le plan hématologique puisqu'il a été relevé 2,7 % de toxicité hématologique de grade 4 (incluant lymphopénie, anémie et thrombopénie).

Conclusion : Les résultats de cet audit sont satisfaisants puisque dans l'ensemble, les recommandations d'utilisation sont respectées. L'utilisation de la voie SC est en cours de validation en vue d'une extension d'AMM. Cette étude répond aux exigences du Contrat de Bon Usage (décret n°2005-1023 du 26/08/05) en terme d'auto-évaluation ciblée.

PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES (PK) DE PATIENTS EN SURPOIDS ET OBESES APRES TRAITEMENT PAR CISPLATINE (CDDP) – COMPARAISON A UNE POPULATION DE REFERENCE

Denis L.¹, Devictor B.¹, Rosca C.², Duffaut F.², Mercier C.², Monjanel S.¹, Favre R.²

Laboratoire de pharmacocinétique, Pr. Lacarelle – CHU Timone Bât F, 254 rue St Pierre 13005 Marseille
 Service oncologie médicale, Pr. Favre – CHU Timone Bât F, 254 rue St Pierre 13005 Marseille

Introduction : L'évolution des caractéristiques des populations vers l'obésité pose le problème de l'adaptation des doses des médicaments et notamment des anticancéreux comme le CDDP. La tendance à l'augmentation naturelle des doses dans cette population peut être source de surtoxicités. Le but de cette étude est d'étudier la diffusion du CDDP dans les tissus adipeux.

Matériels et méthodes : Cette étude a été réalisée rétrospectivement sur une population de 31 patients (10 F- 21 H) en surpoids et obèses (indice de masse corporelle $IMC \geq 28 \text{ kg/m}^2$) et sur une population de référence de 31 patients (11 F-20 H) avec un $IMC < 28 \text{ kg/m}^2$ atteints de cancers de la sphère ORL et génitaux. Ces patients ne présentaient aucune altération des fonctions hépatiques et rénales au début du traitement et ont reçu un traitement comprenant du CDDP ($163 \pm 41 \text{ mg}$) toutes les 3 à 4 semaines en perfusion continue de 5 jours. Le platine total plasmatique est dosé par SAAF (Cano, 1982) à la deuxième cure à T0, 12, 24, 48, 72, 120H permettant l'identification, par le logiciel Kinetic Pro (Wgroupe, 2006) des paramètres PK : clairance du platine total (Cl), demi-vie (T1/2), volume total de distribution (Vd). Les paramètres PK ainsi que âge, taille, sexe et IMC de ces 2 populations ont été comparés par le test de Student.

Résultats :	Age (ans)	Taille (m)	IMC (kg/m ²)	Dose CDDP (mg)	Cl (L/j)	T1/2 (j)	Vd (L)
Pop obèse ($\mu \pm \sigma$)	52 ± 14	1,72 ± 0,09	32 ± 2,7	169 ± 48	5,77 ± 1,31	12,7 ± 1,9	78 ± 15
Pop réf ($\mu \pm \sigma$)	51 ± 14	1,71 ± 0,09	22 ± 3,5	156 ± 33	4,70 ± 1,12	12,8 ± 2,1	68 ± 17
Student ($\alpha=5\%$)	NS	NS	S	NS	S	NS	S

Discussion / Conclusion: Les patients de ces 2 populations ne diffèrent que par l'IMC. Pour des doses semblables de CDDP reçues, la Cl et le Vd sont significativement plus élevés chez les patients obèses et en surpoids. Aucune différence n'est mise en évidence sur la T1/2. Mais ce paramètre est estimé sans prélèvement réalisé pendant la phase de décroissance, le logiciel fait alors converger vers la valeur de référence ($13,6 \pm 3,8 \text{ j}$) (Monjanel, 2003), il ne sera donc pas pris en considération. L'augmentation de la clairance correspond à une élimination plus rapide chez les obèses. Cette augmentation ne peut pas être attribuée à un métabolisme accru non décelable par le dosage du platine total ni à une meilleure fonction rénale de la population des patients obèses. Cette augmentation pourrait correspondre à une plus grande diffusion du CDDP dans les tissus, confirmée par l'augmentation du Vd qui traduit peut être une plus grande diffusion du CDDP dans les tissus adipeux. La comparaison des toxicités immédiates et retardées entre ces deux populations est envisagée pour justifier et/ou limiter l'augmentation des doses de CDDP.

EVALUATION D'UNE CONSULTATION DE PHARMACIE CLINIQUE EN PRATIQUE ONCO-GERIATRIQUE

G. Lidouren¹, J. Martin², V. Ratsimbazafy¹, N. Tubiana-Mathieu².

1 : Pharmacie Centrale, 2 : Service d'Oncologie. CHU Dupuytren 2, avenue Martin Luther King. 87042 LIMOGES

Le vieillissement progressif de la population vient souligner l'augmentation avec l'âge de la fréquence des maladies cancéreuses et de la consommation médicamenteuse. Le bon usage des médicaments chez les personnes âgées est un véritable enjeu de santé publique. Les objectifs de cette étude sont multiples : optimiser la thérapeutique médicamenteuse, évaluer le risque médicamenteux et déterminer les impacts des interventions pharmaceutiques (IP) d'un pharmacien clinicien (PC) dans un service d'oncogériatrie médicale. Il s'agit d'une étude prospective de 6 mois. Ont été inclus les patients âgés de 70 ans et plus, hospitalisés dans un service d'oncologie médicale. Les interventions étudiées émanent de la fiche d'IP élaborée par le groupe de travail de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) et ciblent l'adaptation de posologie, la substitution, l'arrêt de traitement non essentiel, les modifications des voies d'administration, les optimisations de traitement, l'ajout de nouvelle thérapeutique et les demandes d'examens.

Pendant l'étude, 109 patients ont été expertisés à plusieurs reprises par un PC, ce qui a conduit à 227 consultations et à 234 IP formulées. Les 3 principales localisations tumorales sont le cancer colo-rectal (27,6%) pour les deux sexes, le cancer pulmonaire non à petites cellules (15%) chez l'homme et le cancer du sein (28%) chez la femme. 54% des patients évalués sont en situation métastatique. La consommation médicamenteuse moyenne est de 5 spécialités par jour. Les femmes consomment plus que les hommes (5,5 versus 4,7). 11 types de problèmes médicamenteux (574) ont été identifiés : absence d'indication (62), effet secondaire (62), utilisation inappropriée (61), doublon (33), surdosage (26), contre-indication (11), indication non traitée (8), traitement non reçu (8), sous-dosage (5), demande de monitoring (27) et interactions médicamenteuse (271). 234 IP ont été proposées, incluant 143 arrêts, 27 adaptations de posologie, 21 optimisations, 15 substitutions, 15 ajouts, 13 modifications de voies d'administration. L'acceptation des propositions pharmaceutiques était de 96%. La consommation moyenne a été réduite de 32% par patient et par jour. Les interventions ont réduit le coût total journalier médicamenteux de 9,5 à 8,8 € par patient et par jour, ce qui représente une économie de près de 5 600 € par mois.

Ces données montrent qu'un pharmacien peut implanter une activité de pharmacie clinique dans un service d'oncologie médicale. Les économies réalisées dans cette étude inciteront peut-être au développement de telles expériences au sein d'autres services cliniques. Ultérieurement, il serait intéressant d'évaluer les différentes activités de pharmacie clinique, leurs niveaux d'interventions, leurs niveaux d'impacts notamment sur la qualité de vie et sur l'observance au travers une étude comparative mais aussi d'étudier l'impact économique en prenant en compte les ressources dites « non consommées » en intégrant par exemple les journées d'hospitalisations évitées, les effets indésirables évités...

L'INHIBITION DU VEGF DIMINUE LA MIGRATION ENDOTHELIALE ASSOCIEE A UNE AUGMENTATION DE L'INSTABILITE DYNAMIQUE DES MICROTUBULES

G. Gauthier, S. Honore, D. Braguer

Pharmacie CHU Timone et CNRS FRE 2737, CISMET,
Aix-Marseille université et Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille

Introduction : Les inhibiteurs des facteurs de croissance pro-angiogéniques occupent une place importante dans la stratégie thérapeutique de certains cancers (sein, colorectal). Ainsi, l'inhibition du VEGF (vascular endothelial growth factor) bloque l'angiogenèse tumorale en perturbant la migration des cellules endothéliales.

Les microtubules (MTs), composants majeurs du cytosquelette cellulaire, jouent un rôle capital dans la migration cellulaire grâce à leurs propriétés dynamiques. Cependant, l'implication de l'instabilité dynamique des MTs dans l'activité anti-angiogénique et anti-migratoire des inhibiteurs du VEGF reste mal connue. Une meilleure connaissance de ces mécanismes permettra de développer de nouvelles approches thérapeutiques ciblées.

Matériel et méthodes : Des cellules endothéliales humaines (HUVEC) transfectées avec un plasmide codant pour la GFP-tubuline ont été traitées avec du VEGF (10 ng/ml) et/ou avec un récepteur soluble du VEGF, le VEGF trap (anti-VEGF, 100 ng/ml). Les effets de l'inhibition du VEGF sur l'instabilité dynamique des MTs et les conséquences sur la migration endothéliale ont été analysés par vidéo microscopie.

Résultats : L'ajout de VEGF diminue l'instabilité dynamique des MTs, ce qui provoque leur stabilisation à la membrane plasmique. Au contraire, le VEGF trap augmente l'instabilité dynamique des MTs qu'il soit utilisé pour bloquer la sécrétion autocrine de VEGF (+ 43%) ou le VEGF ajouté (+ 31%). L'inhibition du VEGF ajouté se traduit par une diminution de la capacité des cellules à envahir un nouvel espace et la persistance de migration malgré une augmentation de la vitesse de migration. Enfin, en condition de sécrétion autocrine, le VEGF trap inhibe uniquement la vitesse de migration.

Discussion/conclusion : Nos résultats montrent que l'inhibition du VEGF module à la fois l'instabilité dynamique des MTs et la migration dans les cellules endothéliales. Ces résultats sont à mettre en parallèle avec nos précédents travaux (1,2) démontrant que les agents anti-MTs (Paclitaxel, Vinflunine) à doses faibles non cytotoxiques, inhibent l'angiogenèse et la migration endothéliale en augmentant l'instabilité dynamique des MTs. Ainsi, il semble que les inhibiteurs du VEGF et les agents anti-MTs partagent un mécanisme d'action commun, qui pourrait se révéler synergique dans des schémas d'association. Par ailleurs, L'analyse des voies de signalisation impliquées dans la modulation de l'instabilité dynamique des microtubules par le VEGF pourrait permettre l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques.

1- Pasquier et al., Cancer Res 2005 ; 2- Pourroy et al., Cancer Res 2006

UTILISATION DE G-CSF DANS LES LEUCEMIES AIGUES MYELOBLASTIQUES EN TRAITEMENT DE CONSOLIDATION

S. Philippe¹, A. Rault¹, S. Cheze¹, C. Ollivier², O. Reman¹

Service d'hématologie¹, service pharmacie², CHRU Clemenceau, 14033 Caen

Introduction: Les traitements de consolidation administrés dans les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) entraînent une aplasie sévère justifiant l'usage de facteurs de croissance (G-CSF). Bien que l'efficacité des G-CSF soit reconnue, leur utilisation reste discutée dans cette indication. De plus le manque de données sur le pegfilgrastim suggère de l'utiliser avec précaution. L'objectif de cette analyse est de comparer l'évolution du taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) chez les patients traités par un facteur de croissance pégylé le pegfilgrastim (Neulasta[®]) ou par un facteur de croissance type filgrastim (Neupogen[®]) ou lénograstim (Granocyte[®]). Une évaluation des coûts engendrés par les G-CSF a également été réalisée.

Matériels et méthodes: Une analyse rétrospective a été réalisée dans le service d'hématologie sur tous les dossiers des patients atteints de LAM et ayant reçu du G-CSF durant la phase de consolidation (Anthracycline : J1+/-J2 et Aracytine : J1 à J4) entre Janvier 2005 et Septembre 2007. Les patients ont été classés en 2 groupes: groupe A (GA), patients avec des injections quotidiennes de filgrastim ou lénograstim (5µg/kg) et groupe B (GB), patients avec une injection unique de pegfilgrastim (6mg). Ont été notifiés les jours d'initiation des G-CSF ainsi que la durée du traitement pour le groupe A. Les taux de PNN ont été relevés au 1^{er} jour du traitement de consolidation (J1) et jusqu'à la sortie d'aplasie.

Résultats : Dix patients âgés de 49 à 67 ans (âge moyen: 60,6 ans) ont été inclus (sex ratio H/F: 0,67). Dans le groupe A (n=5), la 1^{ère} injection de G-CSF est réalisée à J15 ou J16. Les injections sont ensuite poursuivies pendant 7 jours. Dans le groupe B (n=5), l'injection unique de pegfilgrastim réalisée à J6 est rapidement suivie d'un pic de PNN (PNN > 7 000/mm³) vers J7. L'aplasie grade IV (PNN < 500/mm³) dure en moyenne 9.6 jours (σ :2,04) dans GA versus 8.9 jours (σ: 2,33) dans GB (ns). Le nadir des PNN a lieu à J16,8 (σ: 1,48) dans GA et à J12,8 (σ: 1,48) dans GB (p= 0,002, IC: 95%). Le taux des PNN remonte ensuite au-dessus de 500/mm³ en 3,7 jours (σ: 1,25) dans GA et en 4,9 jours (σ: 2,42) dans GB (ns). Le coût total réel des G-CSF est de 4140€ dans GA et de 6150€ dans GB.

Discussion-Conclusion : Cette étude démontre que la durée d'aplasie post-consolidation dans les LAM ne diffère pas entre une injection de pegfilgrastim administrée à J6 et 7 injections quotidiennes de filgrastim ou lénograstim débutées à J15-J16. Le pic de PNN observé dans le groupe B suggère une utilisation prématurée de la molécule ce qui pourrait expliquer la non supériorité du pegfilgrastim en terme d'efficacité. Si pour une raison de confort (1 injection au lieu de 7) et malgré le surcoût occasionné, le pegfilgrastim doit être utilisé, il serait nécessaire de poursuivre cette étude afin de déterminer le jour optimal de l'injection pour que la molécule garde toute son activité jusqu'au nadir des PNN.

STABILITE THERMIQUE DE DEUX ANTICORPS MONOCLONAUX : CETUXIMAB ET BEVACIZUMAB

ASTIER, M. PAUL, A. LAHLOU, M. CARVALHO, B. BLANCHET

Service de Pharmacie et UMR CNRS 7054, CHU Henri Mondor 94010 Créteil

Introduction : La stabilité des protéines thérapeutiques, notamment celles utilisées en oncologie, est un sujet de très grand intérêt du fait des risques de perte d'efficacité ou d'induction d'effets indésirables lors de stress thermiques ou mécaniques. Nous avons étudié l'agrégation de deux anticorps monoclonaux (Mab) de type IgG : le cetuximab et le bevacizumab exposés à un stress thermique. Le caractère potentiellement délétère de cette instabilité physique par induction de réactions de type immunoallergique a été largement souligné pour ce type de molécule.

Méthodes: Le cetuximab (Erbix[®] ; 2mg/ml, solution commerciale) et le bevacizumab (Avastin[®], 2,5 mg/ml ; dilution 1/10[°] dans tampon phosphate 20mM, pH 6,0) ont été prélevés et conservés stérilement à 4 températures : 4, 20, 37 et 56°C. Pour chaque temps et température une estimation de l'agrégation a été réalisée par turbidimétrie à 350, 410 et 550 nm. Après centrifugation, les solutions ont été analysées par chromatographie d'exclusion de gel (SEC) et par chromatographie ionique (CI). La détermination des températures moyennes d'agrégation T_m a été réalisée par turbidimétrie en gradient thermique (1,5 °C/min sous agitation). Les manipulations ont été pratiquées en triple.

Résultats : Sur une période de conservation de 1056 heures (44 J), les deux Mab ne présentaient pas d'agrégation significativement augmentée par rapport à T₀ pour les températures de 4°, 25° et 37 °C. A 56°C, l'agrégation fut rapide dès 3 hr avec une opacification très visible. A 4° et 25°C, aucune modification dans les chromatogrammes SEC n'a été observée : pas de pic d'agrégats solubles de haut PM ni pic de faible PM (fragmentation). A 56°C (T+72h), la quantité résiduelle de cetuximab non agrégé était de 6,4% (T_{1/2} 0,67 h) alors qu'elle restait supérieure après 1056 heures à 99,5 % pour 4° et 20 °C et à 98 % pour 37°C. Un comportement identique a été observé avec le bevacizumab. La CI ne montrait pas d'altération significative pour les 2 Mab jusqu'à 264 hr d'incubation à 4° et 20°C. Par contre, à 37°C, a été noté une diminution des pics secondaires (isoformes) traduisant des modifications de la charge globale, reflet de la deamidation des résidus asparagine et glutamine. Les T_m d'agrégation thermo-dépendante sont de 72,5°C pour le cetuximab avec une agrégation augmentant de façon faible mais significative dès 30°C (courbe en double sigmoïde). Pour le bevacizumab, le T_m est de 69,4°C mais sans augmentation notable de l'agrégation entre 20° et 60 °C.

Conclusion : Ces résultats préliminaires montrent que des conditions de stockage à des température inférieures à 37°C à pH 6,0 n'entraînent pas d'agrégation significative ni de dégradation détectable par SEC et CI jusqu'à 256 heures. Le cetuximab présente une tendance légèrement plus forte à l'agrégation thermo-dépendante que le bevacizumab. Ces études doivent être complétées par des analyses plus fines (notamment carte peptidique, électrofocalisation, activité anticorps) pour identifier des altérations plus subtiles de la structure secondaire. Ils suggèrent aussi que des solutions diluées de bevacizumab pourraient être conservées plusieurs jours à T < 20°C sans risque notable d'agrégation.

COMMUNICATIONS AFFICHEES

**PROTECTION DU PERSONNEL SOIGNANT ET DU PATIENT LORS DE L'APPLICATION CUTANEE
D'UNE SOLUTION HYDRO-ALCOOLIQUE DE CARMUSTINE, AU CHR DE METZ-THONVILLE**

R. Alfonsi, A.Khalifé F., V.Noirez

Pharmacie Hôpital Bon Secours, CHR de Metz-Thionville, 1 place Philippe de Vigneulles, 57038 METZ Cédex

Introduction : La Chlorméthine (Caryolysine®, Mustargen®) ou la Carmustine (Bicnu®), administrés par voie cutanée, sont indiqués dans le traitement des lymphomes T cutanés épidermotropes. Cependant, leur carcinogénicité conduit à encadrer leur manipulation de mesures de protection visant à réduire le risque de contamination chimique par contact, dispersion ou inhalation. La température de vaporisation de la Carmustine se situe entre 23°C et 30°C. Aussi, outre la préparation des dilutions hydro-alcooliques en unité centralisée, une protection respiratoire et cutanée du personnel soignant et du patient apparaît nécessaire tout au long du circuit des dilutions de Carmustine..

Matériel et méthodes : Les dilutions hydro-alcooliques de Carmustine sont préparées extemporanément sous isolateur au niveau de l'Unité de Pharmacie Clinique Cancérologique (UPCC) et dispensées à la consultation de dermatologie. Afin de sécuriser le soin, une procédure de protection du personnel soignant et du patient vis-à-vis du risque chimique a été rédigée entre l'UPCC, le service de santé au travail et le service de dermatologie de l'Hôpital Bon Secours à Metz dans le cadre de la politique de gestion des risques chimiques impulsée par les médecins du travail au CHR.

Résultats : La procédure a été approuvée collégalement le 24 juillet 2007. De février 2006 à août 2007, 3 patients ont été traités à raison de 1 à 3 applications par semaine, 27 solutions mères à 2 mg/ml et 240 solutions diluées ont été réalisées. Une application locale dure entre 5 et 30 mn selon l'étendue des lésions, à laquelle s'ajoutent 10 mn de temps de protection. Le soignant revêt une tenue vestimentaire appropriée: surblouse jetable à manchettes longues et poignets serrés, charlotte, surchaussures, lunettes, masque à filtre charbon ABEP3, gants en nitrile à manchettes longues ; il utilise un set de pansement adapté, une aiguille prise d'air, une seringue luer lock. Le patient revêt une charlotte, un masque, des lunettes. Des champs absorbants, un conteneur rigide d'élimination des déchets, un kit de casse, l'entretien et la ventilation du local dès la fin de soin assurent la protection environnementale.

Discussion/Conclusion : Cette procédure est contraignante à la fois pour le soignant et pour le patient. Le patient est informé, sans dramatisation, sur les risques du produit, et en accepte le principe. Aussi, nous étudions la possibilité d'un relais à domicile de ce traitement local, sans sacrifier les mesures de protection définies au sein de l'établissement. L'arrêté du 20 décembre 2004 ne s'applique pas aux dilutions à usage local mais uniquement aux médicaments injectables. La rétrocession du Bicnu®, selon l'article L.5126-4 du CSP, sous la forme d'une préparation magistrale est possible. Le relais auprès d'un infirmier libéral ou du patient lui-même pose le problème de la mise à disposition du matériel de protection, de sa tarification et de la valorisation de l'acte infirmier. Des recommandations nationales seraient nécessaires pour encadrer cette dispensation sans sacrifier la protection du patient et de l'environnement.

NOUVEAUX DISPOSITIFS MEDICAUX POUR LA PROTECTION DU PERSONNEL ET DU PATIENT VIS-A-VIS DES CYTOTOXIQUES : EXISTE-T-IL « UN DISPOSITIF CLOS SANS AIGUILLE » DEPUIS LA PREPARATION JUSQU'A L'ADMINISTRATION DES POCHEs POUR PERFUSION ?

M.A. Maubert¹, L. Hassani², D. Goeury¹, A. Bellanger²

¹AGEPS, service EPBU, rue du fer à moulin, Paris. ²GH Pitié-Salpêtrière, service pharmacie, 47, Bd de l'hôpital, Paris.

Introduction : La protection du personnel vis-à-vis des cytotoxiques doit être assurée depuis la préparation jusqu'à l'administration. Malgré les équipements de protection collective (isolateurs, Hotte à Flux d'Air Laminaire), il existe un risque résiduel au moment de la préparation et de l'administration (contamination par les aérosols et les éléments de connexion). De nouveaux dispositifs médicaux (DM) en système clos permettent de préparer et d'administrer les chimiothérapies sans aiguille et de protéger ainsi l'ensemble du personnel hospitalier mais aussi le patient. Une étude auprès des fournisseurs potentiels nous a permis de lister les solutions possibles, et de proposer des critères de choix.

Matériels et méthodes : Les DM en système clos (système de captation de l'aérosol, système verrouillable avec valve...) permettant la préparation et l'administration en toute sécurité pour le personnel hospitalier (connexion/déconnexion sans contact avec le cytotoxique) et pour le patient (rinçage et totalité de la dose administrée) ont été répertoriés (source PHARMAT). Des critères de jugement ont été définis (compatibilité du matériau avec les médicaments, système captif ou non, encombrement, risque de contamination chimique, microbiologique, nombre de manipulations lors de la préparation (Unité de Préparation Centralisée) versus lors de l'administration (service clinique), intuitivité de leur utilisation, coût total y compris le rinçage de la tubulure de perfusion).

Résultats : Dix fournisseurs de DM adaptés aux cytotoxiques ont été répertoriés. Certains fournisseurs (4) ont développé leur recherche au niveau de la préparation, d'autres (2) essentiellement au niveau de l'administration, d'autres (2) ont commercialisé des systèmes sans aiguille de la préparation à l'administration mais une étape à risque subsiste lors de la préparation : seringue non close remplie d'anticancéreux. D'autres enfin (2), mettent à disposition des systèmes complets de la préparation à l'administration, élaborés, clos sans aiguille ou avec aiguille protégée pour la préparation mais la tubulure ne peut pas être purgée en fin d'administration : le patient ne reçoit pas la totalité de la dose de cytotoxique. Un de ces 2 fournisseurs, présente un DM totalement clos. Par ailleurs, leur utilisation non intuitive nécessite un temps de préparation non négligeable et une formation adaptée. Les coûts calculés sur les prix connus à ce jour s'étalent, selon le montage, entre 7€ et 66€ pour la préparation et l'administration d'1 à 3 anticancéreux. A ce jour, aucun fournisseur ne met à disposition un système complètement clos et garantissant la totalité de la dose au patient. Le recours à des DM de différents fournisseurs pour réaliser l'ensemble de la préparation et de l'administration peut être un bon compromis.

Discussion/conclusion : La mise en place d'équipements de protection collective ne dispense pas du recours à des dispositifs clos et sans aiguille permettant la garantie d'un risque minimum pour le personnel à tous les niveaux de la manipulation. Le marché de ces dispositifs est en plein développement et déjà de nouveaux dispositifs sont en cours de commercialisation (sans doute disponibles en 2008). Il restera à évaluer leur utilisation pratique et à valider, par des contrôles, les critères de contamination chimique et microbiologique qui peuvent expliquer les différentiels de coûts

M. Berge, P. Genet, C. Tolla, F. Plassart, JM. Descoutures

CH Victor Dupouy, 69 rue du lieutenant Colonel Prud'hon, 95100 ARGENTEUIL

Introduction : Le myélome multiple (MM) est une hémopathie plasmocytaire maligne. En 2005, le bortézomib (Velcade®), agent cytotoxique inhibiteur du protéasome, a vu son AMM évoluer vers une utilisation dès la deuxième ligne dans le traitement du MM. L'objectif de ce travail est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du bortézomib chez des patients atteints d'hémopathies. **Matériel et méthodes :** Etude rétrospective portant sur l'ensemble des patients traités par bortézomib entre juin 2005 et janvier 2007 au Centre Hospitalier d'Argenteuil. Pour évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement, des fiches de recueil ont renseigné l'indication, le nombre de lignes avant mise sous Velcade®, la durée du traitement, le type de réponse, la durée de rémission ainsi que les effets indésirables. Les critères de rémission sont : réponse complète (électrophorèse négative et absence d'immunoglobuline monoclonale IgMo par immunofixation), réponse partielle (réduction d'au moins 50% du taux sérique d'IgMo) et réponse presque complète (électrophorèse négative, immunofixation positive). **Résultats :** Sur cette période, 15 patients (11 hommes, 4 femmes), d'âge moyen 71 ans, ont été traités par Velcade® à une posologie de 1,3 mg/m² à J1, J4, J8 et J11. Il est prescrit pour 13 patients (87%) dans le cadre du MM, avec une utilisation en 3^{ème} ligne (61,5% des cas) et en 4^{ème} ligne (30,8% des cas). Les 2 autres patients (13%) ont reçu Velcade® comme traitement pour un lymphome du manteau en 5^{ème} et 6^{ème} ligne (indication pertinente des référentiels). Les patients ont reçu en moyenne 5 cycles. L'efficacité du Velcade® est évaluable pour 11 patients (1 décès, 1 patients à l'étranger et 2 patients avec un nombre de cycles insuffisant pour être évaluable). Pour les patients atteints de myélome, 9 sont en réponse partielle dont 2 en réponse presque complète et 1 patient en progression. Seul 1 patient traité pour le lymphome est évaluable et est en progression. La durée de rémission moyenne est d'environ 5 mois [1-10] pour les patients ayant fini leurs 6 cycles. Les 2 patients qui sont toujours en cours de traitement sont actuellement en rémission. Au niveau de la tolérance, 8 patients (53%) ont présenté des effets indésirables avec principalement des neuropathies périphériques (62,5%), des thrombopénies (25%) et de l'asthénie (37,5%). La posologie a été ramenée à 1mg/m² pour un seul patient présentant des effets indésirables. Velcade® a été arrêté en cours de cure pour 1 patient en raison d'un iléus digestif.

Discussion / Conclusion : Depuis janvier 2007, 13 nouveaux patients ont bénéficié d'un traitement par Velcade®. Malgré un délai tardif d'introduction dans la maladie, Velcade® montre son efficacité dans le MM et reste globalement bien toléré. Les résultats encourageants de son utilisation en 2^{ème} voire en 1^{ère} ligne ouvrent d'autres perspectives thérapeutiques. Cependant différents aspects restent à déterminer : Quel traitement donner en première intention ? Faut-il privilégier les chimiothérapies orales (thalidomide, lénalidomide) au Velcade® ? Faut-il utiliser le Velcade® seul ou en association ? Quel est le gain en terme de survie à utiliser Velcade® dès la 1^{ère} ligne ?

LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES AU COURS DES CHIMIOETHERAPIES ANTICANCEREUSES : EXEMPLE DU CANCER COLO-RECTAL

S.Philippe¹, M.D. Ngo², A.Danielou¹, E.Krug¹,

Service pharmacie¹, service gastrologie², CH J.Monod-rue Eugène Garnier- Flers 61140.

Introduction : Le risque d'interactions médicamenteuses (IM) entre la chimiothérapie anticancéreuse et le traitement habituel du patient est d'autant plus élevé que le nombre de molécules entrant en jeu est important et que l'âge du patient est avancé. Notre étude a pour objectif d'évaluer et de quantifier les IM potentielles entre les chimiothérapies administrées dans le cadre d'un cancer colo-rectal (CCR) et le traitement habituel du patient poursuivi pendant les cures.

Matériels et méthodes : Analyse rétrospective portant sur la file active des patients ayant un CCR et recevant une chimiothérapie anticancéreuse par voie veineuse entre Janvier et Avril 2007. Les données sont recueillies dans le dossier patient. La 1^{ère} cure est systématiquement associée à une hospitalisation (3 jours) ce qui nous a permis de collecter de façon exhaustive les traitements pris par les patients. Les interactions médicamenteuses sont ensuite détectées à l'aide de plusieurs banques de données et publications.

Résultats : La population étudiée comprend 26 patients (sexe ratio H/F :0,67), âgée de 51 à 85 ans (âge moyen= 68 ans). Huit patients ont une fonction rénale normale (30%). Sept présentent une insuffisance rénale (IR) légère, dix une IR modérée et un patient une IR sévère. La moyenne des co-morbidités est de 2,7/patient (extrêmes :0-5). Les pathologies les plus recensées sont : hypertension artérielle (15 patients) et dyslipidémie (9 patients). Les patients prennent en moyenne 5 médicaments/jour (extrêmes :0-12). Les principales classes médicamenteuses sont : inhibiteurs de la pompe à protons (11 patients), β-bloquants (8 patients), antagonistes de l'angiotensine II (7 patients), benzodiazépines (7 patients). Les protocoles Folfox4 et Folfiri sont majoritairement retrouvés (respectivement 13 et 10 patients). Trente huit IM ont été détectées chez 19 patients (1,5 IM/patient, extrême :0-6). On note 1 association nécessitant des précautions d'emploi (AVK+Folfiri) et 37 associations à prendre en compte. Sur les 19 patients présentant un risque, 7 ont présenté des effets indésirables qui pourraient être liés à une IM (principalement des paresthésies et une atteinte rénale). Deux d'entre eux ont nécessité une modification dans la prise en charge thérapeutique de leur cancer.

Discussion – Conclusion : Bien que la cohorte soit restreinte, le nombre d'IM détectées n'est pas négligeable puisqu'elles sont retrouvées chez plus de 70% des patients. Les conséquences cliniques sont en revanche difficilement évaluables et il conviendrait d'explorer plus précisément les effets indésirables potentiellement imputables aux IM. Ces premiers résultats soulignent l'intérêt d'une analyse prospective, sur un plus grand nombre de patients, afin de préciser l'impact réel des IM sur l'efficacité et la tolérance du traitement anticancéreux.

**CENTRALISATION DES PREPARATIONS D'ANTICANCEREUX : LA TRACABILITE EXHAUSTIVE
INFORMATIQUE DES PRESCRIPTIONS EST ELLE UNE GAGEURE DANS UN ETABLISSEMENT
PLURIDISCIPLINAIRE ?**

**Laine Juliette, Malik Berhoune, Jean Louis Favrat, Fadwa El-Kouari, Agnès Bellanger,
Robert Farinotti**

**Unité de Pharmacie Clinique en Onco-hématologie (UPCO) GH Pitié Salpêtrière – 47 Blvd de
l'Hôpital 75651 Cedex Paris 13**

Introduction : La centralisation de la préparation des anticancéreux (cytotoxiques et thérapeutiques ciblées indiqués en cancérologie) est effective sous responsabilité pharmaceutique depuis Mai 2006. Le choix d'un logiciel de suivi des prescriptions au sein d'un l'établissement de 16 services prescripteurs d'anticancéreux (sur 42 au total) dont 10 hors cancérologie était complexe. Le logiciel spécialisé CHIMIO a été installé uniquement dans 6 services référents en cancérologie. Un autre logiciel généraliste Phedra est disponible sur l'établissement (2 services prescripteurs d'anticancéreux). Cette étude fait le point de l'intérêt d'un site Intranet sur la traçabilité informatique de l'ensemble des prescriptions d'un établissement multidisciplinaire sans informatisation de dossier commun de soins.

Matériels et méthodes : L'analyse a porté sur plus d'une année de fonctionnement. Un thésaurus commun de protocoles a été créé et validé au sein du comité de cancérologie. Ce thésaurus a été saisi dans le logiciel CHIMIO. Des protocoles spécifiques à la prescription du cyclophosphamide en néphrologie et en médecine interne ont également été créés sur le logiciel PHEDRA à l'identique du logiciel CHIMIO. De façon parallèle, chaque création est accompagnée de la mise à disposition d'une copie du protocole CHIMIO sur le site Intranet de la Pharmacie accessible à l'ensemble des services de l'hôpital. En fonction des services, les prescriptions sont ainsi réalisées soient sur CHIMIO, soit sur PHEDRA, soit par le recours à l'impression d'un protocole du site Intranet dûment complété, signé par le médecin et faxé à l'unité de préparation. Pour ces 2 dernières possibilités, le pharmacien retranscrit (après analyse) la prescription dans le logiciel CHIMIO selon le protocole clairement identifié et identique sur les différents supports.

Résultats : Le thésaurus comporte à ce jour 567 protocoles. La reprise progressive sur 14 mois des 15 premiers services s'est répercutée sur l'activité de préparation qui a été multipliée par 3 en un an (2139 préparations en juillet 2007). 100% des prescriptions d'anticancéreux sont ainsi suivies, analysées et archivées par le logiciel CHIMIO, indépendamment du service prescripteur et de l'outil de prescription. L'analyse de la répartition des prescriptions au mois de juillet 2007 montre que le recours au site Intranet représente 4 % des prescriptions (services non dotés de CHIMIO). **Discussion-Conclusion** : L'adéquation des outils de prescription au profit du service demandeur participe à la sécurisation du circuit des CHIMIO thérapies tout en optimisant leur utilisation. Ainsi, le logiciel CHIMIO n'est pas adapté pour un service non spécialisé en cancérologie. Notre démarche visant à fournir une prestation de qualité soit 100% de sécurisation informatique de prescription des anticancéreux, peut être transposée à des hôpitaux multidisciplinaires tels que le nôtre. Malheureusement, à ce jour, l'absence d'interface entre CHIMIO et PHEDRA ne permet pas d'assurer la sécurisation totale de la prise en charge thérapeutique du patient.

**NOUVEAUX DISPOSITIFS POUR LA PROTECTION DU PERSONNEL : REPERCUSSIONS SUR LE
CONTROLE DE QUALITE**

Fadwa El-Kouari, Sandrine Roy, Malik Berhoune, Marie Catherine Desroches, Agnès Bellanger, Christine Fernandez, Robert Farinotti.

Service Pharmacie - GH Pitié Salpêtrière, 47-83 Boulevard de l'Hôpital - 75651 Paris Cedex 13.

Introduction : La protection du personnel vis-à-vis des cytotoxiques doit être assurée depuis la préparation jusqu'à l'administration. A présent, de nouveaux dispositifs permettent de préparer les chimiothérapies sans aiguille et de protéger les infirmières par la mise à disposition de poches purgées avec le soluté (NaCl ou G5%) prêtes à être perfusées ; La mise en place depuis Juin 2007 de mini tubulures purgées universelles a induit 100% de non-conformité de teneur sur les poches contrôlées (avant la mise en place, le taux de non-conformité était de 2.5%). Cette étude a pour objectif d'uniformiser nos pratiques de préparation et d'obtenir une confiance dans le prélèvement pour le contrôle de teneur.

Matériels et méthodes : Les poches retenues pour les chimiothérapies sont les poches Freeflex® (Fresenius) : elles sont toutes connectées à de mini tubulures Connect Z® (Codan). L'ajout du cytotoxique est toujours effectué sans aiguille par la valve bidirectionnelle du Connect Z®. L'étape d'homogénéisation préconisée par le fabricant des tubulures a été modifiée selon 2 modalités : 4 aspirations-réinjections par la valve (au lieu de 2 recommandées par Codan) suivie ou non de retournements de la poche. Le prélèvement (300µl) peut être réalisé soit par la valve du Connect Z® (sans aiguille), soit par le site d'injection de la poche (avec aiguille). Le contrôle de teneur concerne les poches de cisplatine, carboplatine, oxaliplatine et cyclophosphamide (soit en volume 30% des préparations effectuées) ; il est réalisé par HPLC avec détection dans l'UV. La norme de conformité est fixée à +/- 15% de la concentration théorique.

Résultats : Les résultats de dosage sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	% de non conformités (n=68)	% de non conformités (n=54)
	4 aspirations-réinjections sans retournement de la poche	4 aspirations-réinjections avec retournement de la poche
Prélèvement sur le Connect Z	20%	15%
Prélèvement sur le site d'injection de la poche	30%	3,7%

Discussion-Conclusion : Nous avons validé le choix du site d'injection de la poche pour réaliser nos prélèvements en vue du contrôle de concentration. De part le faible volume prélevé (300 µl) et la distance entre ce site et la valve de la tubulure Connect Z®, ce site nous est apparu comme étant un très bon témoin de l'homogénéité de l'ensemble de la poche. L'homogénéisation rigoureuse de la poche est déterminante dans la qualité du résultat d'analyse obtenu. Nous avons montré que les simples opérations d'aspiration et refoulement ne suffisent pas à garantir ce résultat. Une solution de prélèvement de l'échantillon pour analyse, sans aiguille, reste à mettre en place.

ANALYSE DES ERREURS DE PREPARATION A L'URC : MISE EN PLACE D'UNE FORMATION CIBLEE DES PREPARATEURS ET DES CONTROLES ANALYTIQUES.

A. Berroneau, S. Djabarouti, F. Xuereb, M.C. Saux, D. Breilh

Pharmacie centrale, Hôpital Haut Lévêque, CHU de Bordeaux, Pessac

Introduction : La sécurisation du circuit du médicament dépend en particulier de la qualité des préparations magistrales injectables de cytotoxiques, anticorps monoclonaux, anti-infectieux systémiques... L'objectif de cette étude est de définir les moyens à mettre en œuvre pour assurer une sécurisation maximale des préparations magistrales de l'URC.

Matériel et méthodes : Pour cela les pharmaciens ont mis en place une évaluation des connaissances des préparateurs et un contrôle systématique des préparations. Le pharmacien contrôle la nature et la quantité de flacons, le solvant et le dispositif utilisés. Il vérifie le calcul du volume de la solution à prélever et gère les reliquats. Les erreurs détectées sont relevées et analysées.

Résultats : L'évaluation des connaissances des préparateurs a mis en évidence un défaut dans la correspondance de nombreuses DCI-spécialités, ainsi que dans les exigences de préparation de certains cytotoxiques et thérapeutiques adjuvantes et enfin une hétérogénéité dans les pratiques de fabrication. L'enquête prospective montre des erreurs à la fabrication : en particulier au niveau des solvants de dilution (47%des erreurs), et plus rarement lors du calcul du volume (16%) ou dans les modalités de manipulation (10%). Des erreurs de distribution ou d'emballage (21%) des préparations sont également observées.

Discussion/conclusion : Une formation théorique ciblée sur certaines familles d'anticancéreux (anthracyclines, anticorps-monoclonaux, vinca-alcaloïdes et taxanes) a démarré. Cette formation permet une meilleure connaissance pharmacologique (efficacité et toxicité) des anticancéreux et thérapeutiques adjuvantes et des conditions spécifiques de reconstitutions. Une formation pratique continue ayant comme objectif une harmonisation des pratiques est planifiée. Enfin certaines préparations bénéficieront d'un contrôle analytique qualitatif et quantitatif (HPLC). Pour les autres médicaments, la sécurisation du circuit passe par une vérification visuelle du volume notamment pour les intra-thécales ou par la pesée des poches de médicaments utilisés purs tel que le cetuximab.

BERTHE A., PAYSANT M., BLANC A., SAVET M., RIEUTORD A., BRION F.

Service de pharmacie, AP-HP Hôpital Robert DEBRE, 48 boulevard Sérurier 75955 cedex 19 Paris

Introduction : Les corticoïdes sont utilisés par voie intrathécale, le plus souvent en association avec la cytarabine et/ou le méthotrexate, dans la prévention et la prise en charge des atteintes neuro-méningées dans les leucémies et les lymphomes, dans le cadre de nombreux protocoles de chimiothérapie.

Cependant, peu de données sont disponibles à ce jour, concernant les risques liés à ces injections et leur stabilité physico-chimique.

Matériels et méthodes : Une étude bibliographique a permis de répertorier les corticoïdes concernés et leur composition afin de faire ressortir des données physico-chimiques et toxicologiques, ainsi que les limites de pH et d'osmolalité. Une étude expérimentale a été entreprise afin de mesurer des principaux paramètres impliqués dans la tolérance lors de l'administration du médicament, soit le pH et l'osmolalité à l'aide du pH-mètre Beckman PHI 300[®] et de l'osmomètre Siske one then osmometer[®].

Résultats : Trois corticoïdes ont été retenus à partir des protocoles utilisés à l'Hôpital Robert Debré. L'acétate de méthylprednisolone et de prednisolone sont des suspensions. L'hémisuccinate d'hydrocortisone est une poudre à reconstituer avec 5 mL d'eau pour préparation injectable. Dès les années cinquante, de nombreux effets indésirables ont été décrits lors d'administration intrathécale. Ces déclarations sont moins présentes dans la littérature récente chez l'adulte et inexistante en pédiatrie. De manière générale, des excipients à effets notoires entrent dans la composition de ces spécialités tel que le polyéthylène glycol, neurotoxique (à des concentrations supérieures à celle retrouvée dans les spécialités commercialisées) et l'alcool benzylique, responsable du « gasping syndrom » (acidose métabolique, dépression du système nerveux central) et de paraplégie. Le pH mesuré est de 5.4, 7.6 et 6.5 et l'osmolalité est de 326, 437 et 361 mOsmol/kg H₂O respectivement pour l'acétate de méthylprednisolone, l'hémisuccinate d'hydrocortisone et l'acétate de prednisolone.

Discussion/conclusion : Les résultats expérimentaux sont rassurants car ils respectent les limites de tolérance retrouvées dans la littérature (pH : 3-9 ; osmolalité : 290-640 mOsmol/kg H₂O). En revanche, il aurait été intéressant d'étudier d'autres paramètres tel que la viscosité et la densité. Il est à noter que la présence d'excipients à effets notoires a poussé certains laboratoires à modifier la composition de médicaments contenant par exemple de l'alcool benzylique. Toutefois, par voie intrathécale, sa toxicité n'est pas totalement démontrée ce qui nous pousse à encourager la recherche dans ce domaine.

INTERET D'UNE DEUXIEME LIGNE DE TRAITEMENT PAR CARBO-LV5FU2 DANS LES CANCERS DU PANCREAS

F. Bertrand*, **X. Tchiknavorian****, **JP. Esterni****, **C. Alessandra***, **A. Passelac***, **N. Maille****, **P. Nouyrigat****, **L. Cals****

Pharmacie, ** Oncologie-Hématologie - CHITS 1208 av. colonel Picot, 83000 Toulon, France

Introduction :

Le cancer localement avancé ou métastatique du pancréas est une maladie rapidement fatale, sans deuxième ligne standardisée. Parmi les patients en progression après traitement par GEMZAR[®], certains ont un Performans Status (PS) autorisant la poursuite d'une chimiothérapie. Dans cette population sélectionnée, le choix thérapeutique s'est porté sur une association de Carboplatine et 5-Fluorouracile (Carbo-LV5FU2), tous les 15 jours, pour laquelle nous avons procédé à une évaluation.

Matériel et méthodes :

Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur 11 patients traités par Carbo-LV5FU2 pour un adénocarcinome pancréatique localement avancé ou métastatique après une première ligne de traitement à base de GEMZAR[®] entre 2002 et 2007. Les réponses ont été évaluées sur le marqueur CA19-9 et le scanner, la toxicité du traitement sur le nombre de reports de cures et leurs causes, et le coût moyen d'une cure sur le coût des molécules cytotoxiques.

Résultats :

Parmi les 11 patients (4 hommes et 7 femmes) dont l'âge médian est de 54 ans, 9 ont reçu une 1^{ère} ligne de traitement par GEMZAR[®] et 2 un GEMOX (GEMZAR[®] + ELOXATINE[®]). Cinq patients ont été répondeurs (dont une réponse complète) au Carbo-LV5FU2 avec des durées de réponse, respectivement de 6, 7, 13, 16 et 17 mois. Les 3 premiers étaient résistants primaires au GEMZAR[®]. Aucune toxicité clinique grade IV n'a été observée. Il y a eu des reports de cures dans 26% des cas, pour thrombopénie ou neutropénie, sans conséquence clinique. Le coût moyen d'une cure en cytotoxiques était de 27 euros.

Discussion/Conclusion :

Une chimiothérapie par Carbo-LV5FU2 semble être une solution thérapeutique intéressante en terme d'efficacité, de tolérance et de coût dans cette population de malades sélectionnée, dont le PS autorise une chimiothérapie de deuxième ligne et pour laquelle les solutions thérapeutiques sont limitées. Ces résultats préliminaires encourageants pourraient suggérer une étude multicentrique portant sur de plus grands effectifs.

VALIDATION D'UNE METHODE DE DOSAGE DES FRACTIONS LIBRES DE PLATINE DANS LE PLASMA PAR SPECTROMETRIE D'ABSORPTION ATOMIQUE

Lahlou, B. Blanchet, A. Astier *, A. Hulin

* UMR CNRS 7054 et Service de Pharmacie-Toxicologie, APHP, CHU Henri Mondor 94010 Créteil

Introduction : Les médicaments dérivés du platine sont de plus en plus utilisés en raison de leur grande activité dans le traitement de tumeurs solides réfractaires. Le suivi thérapeutique du platine est fréquemment basé sur la détermination de la concentration plasmatique totale du platine. Cependant, les dérivés du platine sont fortement fixés à l'albumine (85-90%), ce qui suggère que le suivi de la fraction libre (fu) de platine serait plus judicieux. L'objectif de ce travail était la validation analytique d'une méthode de dosage par spectrométrie d'absorption atomique (SAA) pour la détermination de la fraction libre de platine.

Matériel et Méthodes : La méthode analytique développée a été adaptée des travaux de El-Yazigi et al.(1), puis validée avec correction de l'effet Zeeman sur une SAA GTA 120 (Varian, Les Ulis, France) équipé d'un four graphite. Les conditions opératoires étaient 265,9 nm pour la longueur d'onde, 0,5 nm pour la largeur de la fente et 12 mA pour le courant de la lampe. La linéarité de la gamme aqueuse (n=6) a été validée entre 25 à 250 µg/L, la répétabilité (n=6) et la reproductibilité (n=3 sur 6 jours) avec un contrôle qualité interne de 150 µg/l. La limite de quantification correspond à la plus petite concentration (n=3), pour laquelle le coefficient de variation (CV) est inférieur à 20%. Après incubation du platine dans le plasma (1 heure à 37°C), la fraction libre était obtenue par ultracentrifugation (3000 Trs/min, 45 min à 27°C) à l'aide de Centrifree® 30000 (Millipore, Bedford, Etats Unis). Nous avons étudié la répétabilité (n=5) et la reproductibilité (n=3 sur 4 jours) d'un plasma surchargé de platine à 2000µg/l. Pour évaluer la liaison non spécifique du platine, le plasma restant après ultracentrifugation était éliminé avant l'addition de 1 ml d'eau. Après une nouvelle ultracentrifugation, le platine de l'ultrafiltrat était dosé.

Résultats et discussions : L'optimisation a consisté à ajouter des périodes de refroidissement du four à la fin de chaque échantillon afin de pouvoir un grand nombre d'échantillons (n>20). Dans ces conditions, nous obtenons une bonne linéarité: concentration (µg/l)= (3713+/-215) Abs +(1.8+/-3). Pour la répétabilité et la reproductibilité de cette méthode, les coefficients de variations sont respectivement 4,9% et 6,7% avec une exactitude de 96%. La limite de quantification est 10µg/L. La méthode d'ultracentrifugation a montré une bonne reproductibilité (CV=11,3%) et répétabilité (CV=8,4%). Nous obtenons une fu moyenne de 3,7% +/- 0,55% avec un CV de 11%. Ce résultat diffère de celui de Soulié et al. (2) qui ont obtenu pour l'oxaliplatine une fu de 12 %. Cette différence peut s'expliquer par le fait que nous ayons surchargé le plasma avec une solution de platine minéral. Il conviendra donc dans l'avenir de tester les différents sels de platine commercialisés. L'étude des liaisons non spécifiques a montré que le platine lié à la membrane de filtration n'est pas quantifiable, ce qui suggère l'absence d'affinité de ce dernier avec la membrane de filtration. Cette méthode est sensible, présente une bonne reproductibilité et répétabilité. Elle est donc utilisable en situation clinique pour le dosage plasmatique de la fu du platine chez les patients traités par sels de platine.

(1)El-Yazigi, A., & Al-Saleh, I. (1986). Rapid determination of platinum by flameless atomic absorption spectrophotometry following the administration of cisplatin to cancer patients. *Therapeutic Drug Monitoring*, 8, 318-320

(2)P. Soulié, E. Raymond, Oxaliplatine : le premier DACH platine en clinique. *Bulletin du Cancer*, 84, 6

ESSAI DE MISE EN PLACE DE DIFFUSEURS PORTABLES DANS UN SERVICE D'HÔPITAL DE JOUR D'ONCOLOGIE

C. Bousquet, P. Plichon, V. André, A. de Laguërenne, JF. Tournamille, D. Antier

UBCO, pharmacie Bretonneau, CHRU de TOURS, 2 Bvd Tonnellé 37000 TOURS, France

Introduction : Le service d'hôpital de jour de cancérologie prend en charge de nombreux patients dans le cadre de leur chimiothérapie. Certains médicaments nécessitent une perfusion continue sur plusieurs jours ; actuellement ces chimiothérapies se terminant à domicile sont administrées par une pompe. Les diffuseurs portables constituent une alternative à celle-ci.

Le but de ce travail a été de tester la satisfaction des utilisateurs des diffuseurs pour l'administration continue de 5FU sur 46h chez des patients ayant déjà bénéficié d'une administration par pompe.

Matériels et Méthodes : Tous les patients ont été informés et leur accord était nécessaire pour débiter l'étude. Des notes d'information et des questionnaires de satisfaction ont été distribués aux différents intervenants (patient, préparateur, infirmières du service et infirmières libérales) ; chaque question permettait de comparer le diffuseur portable et la pompe. Des formations au remplissage et à la pose des dispositifs ont été assurées. Le branchement dans le service après préparation à l'UBCO, la surveillance biquotidienne par l'infirmière et la gestion des déchets étaient maintenus selon un dispositif initialement mis en place.

Résultats : Les réponses ont été traduites en score indiquant la préférence des utilisateurs : 0 = préférence pour la pompe, 1 = pas de préférence, 2 = préférence pour le diffuseur portable. 4 patients ont testé 2 diffuseurs élastomériques (l'Infusor[®] de Baxter et l'Accufuser[®] de NMédical). Les préparateurs s'affranchissent de l'élimination fastidieuse des bulles d'air des poches-pompe mais cette étape ne suffit pas à préférer les diffuseurs (1.07 Accufuser[®], 0.91 Infusor[®]). La programmation de la pompe par les infirmières n'est plus nécessaire d'où une nette préférence pour les diffuseurs (1.26 Accufuser[®], 1.21 Infusor[®]). Les patients paraissent beaucoup plus favorables à l'utilisation de diffuseurs pour leur légèreté, leur discrétion et leur silence (1.72 Acufuser[®], 2 Infusor[®]).

Discussion/Conclusion : Malgré une durée de perfusion moins précise qu'avec la pompe, les diffuseurs portables ont séduit les utilisateurs et surtout les patients dont ils améliorent le confort. La technique de programmation des pompes qui pouvait paraître valorisante n'a pas généré de manque chez le personnel infirmier.

Le test sera poursuivi pendant 6 mois avant de prendre la décision de proposer systématiquement les diffuseurs comme alternative au patient et pourrait même intéresser les services d'hospitalisation complète en assurant une sécurité supplémentaire (erreur de programmation...).

OPTIMISATION DE L' ONCOPHARMACOVIGILANCE DANS UN CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER

P. BROUSSARD¹, C. FOURNIER², S. LORIDANT¹, M. ZENUT², R. CHEVRIER¹, M. DOLY¹, A ESCHALIER²

1 :Centre Jean Perrin, Pharmacie 2 :Centre Régional de Pharmacovigilance, 58 rue Montalembert 63000 Clermont Fd

Introduction : La iatrogénie médicamenteuse provoque chaque année 140 000 hospitalisations dont 13 000 décès. Les médicaments anticancéreux sont impliqués dans 8% des cas. La Pharmacovigilance a pour objet la surveillance des effets indésirables médicamenteux (identification, évaluation, prévention) mais souffre de façon chronique d'une sous-notification. Comment optimiser la Pharmacovigilance dans un Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) où la majorité des spécialités prescrites provoque d'emblée des effets secondaires ? Ce travail présente le processus déployé au CLCC Jean Perrin et ses étapes fondamentales.

Méthode : La première étape a consisté à structurer et coordonner la pharmacovigilance : identification d'un correspondant local (pharmacien), création d'un comité de pharmacovigilance composé de cliniciens, rédaction d'une procédure en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) et commune à l'ensemble de l'établissement. Après évaluation, la modification majeure a été la mise en place d'une visite hebdomadaire de pharmacovigilance permettant la notification, discussion, analyse et enrichissement des dossiers auprès des cliniciens lors des visites médicales ; Un courrier en réponse à la déclaration (imputabilité et bibliographie) est systématiquement adressé par le CRPV, archivé à la fois dans le dossier médical du patient et à la pharmacie. Des actions de sensibilisation et évaluation sont planifiées : COMEDIMS, bulletin et réunion régionale de pharmacovigilance.

Résultats : Aucune déclaration n'était transmise au CRPV avant 2002 ; entre 2002 et 2004 la moyenne annuelle a été de 30 ; la visite hebdomadaire a permis d'atteindre 70 déclarations par an. Les anti-cancéreux sont incriminés dans 61% des cas (analgésiques 13%, hormonothérapie 6%...). Les taxanes, le carboplatine et les thérapeutiques ciblées sont les plus pourvoyeurs d'effets indésirables. La part des chimiothérapies orales ne cesse d'augmenter. Les réactions de type allergique, les toxicités cutanées, hématologiques et neurologiques représentent 2/3 des effets indésirables. L'analyse des causes a également révélé des défauts de pratiques professionnelles : mélange de médicaments, absence de dosage d'enzyme de catabolisme (DPD), terrain atopique non suffisamment pris en compte...

Conclusion : Malgré l'obligation professionnelle, la déclaration des effets indésirables médicamenteux, en particulier en oncologie, reste faible. L'intégration de la Pharmacovigilance à l'exercice clinique de la pharmacie, auprès des prescripteurs, est un atout majeur. Au-delà du nombre de déclaration, elle peut être un outil de détection de mauvaises pratiques, ainsi qu'un révélateur d'effet indésirable encore inconnu, surtout en oncologie où la mise à disposition de façon précoce de molécules innovantes occulte souvent des effets indésirables inattendus. Mais quels sont les critères qui évaluent le caractère opérationnel de la Pharmacovigilance ? Ne faudrait-il pas définir un indice composite des actions de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse (ICALIM) ?

MISE EN PLACE D'UN RÉSEAU DE CHIMIOThERAPIE A DOMICILE DANS L'AGGLOMÉRATION DE REIMS : ETUDE DE FAISABILITÉ

F. Burde, R. Billiout, J.B. Rey, B. Gourdier

Unité Médicaments et Pharmacotechnie, CHU de Reims - avenue du général Koenig, 51092 REIMS Cedex.

Introduction : Parmi toutes les orientations du Plan Cancer, l'accent est mis sur le souhait d'assurer l'équité d'accès à des soins de qualité pour chacun et tenter d'apporter à chaque patient atteint de cancer, une prestation de soins de proximité, notamment à domicile. Afin d'appréhender les attentes des patients pris en charge dans les unités d'hospitalisation de jour du CHU de Reims, nous avons rédigé un questionnaire dont l'objectif était 1) de connaître le ressenti physique et psychologique des patients après avoir reçu leur traitement, 2) connaître la proximité des différents professionnels de santé libéraux du réseau de soins (médecin, pharmacien, infirmière) vis à vis du domicile de ces patients, 3) s'assurer de leur accord face à une proposition de traitement à domicile.

Matériel et méthodes : Un questionnaire a été distribué aux 74 patients d'hématologie et de gastro-entérologie adultes sélectionnés par les médecins prescripteurs en fonction de la faisabilité à domicile de leur protocole thérapeutique.

Résultats : 60 questionnaires ont été retournés et analysés. 75% des patients émettent le souhait de recevoir leur traitement à leur domicile. La principale motivation est la réduction du temps d'attente entre leur arrivée à l'hôpital et le début de leur traitement : 71% des patients attendent plus d'une heure avant de recevoir leur traitement. Il est à noter que 31% des patients craignent d'imposer cette prise en charge à domicile à leur entourage et 24% ne se sentiraient pas en sécurité si leur traitement leur était administré à domicile. Ces deux derniers points motivent les deux premiers motifs de refus. Par ailleurs, la distance entre le domicile et la PUI de l'établissement de soins préparant les cytotoxiques injectables constitue une des difficultés de mise en place. En effet, parmi les patients acceptant cette prise en charge à domicile, 66% habitent à plus de 30 kms de Reims et 43% habitent à plus de 50 kms.

Discussion/conclusion : Cette enquête démontre une réelle motivation des patients questionnés à recevoir leur traitement anticancéreux à domicile. Cependant, la validation de la logistique entre les différents partenaires, notamment le choix du transporteur entre la PUI et le patient est primordial ; en effet, c'est ce paramètre qui déterminera la faisabilité et la limite du champ d'action du réseau. L'intégration des pharmaciens d'officine comme point d'articulation de la prise en charge thérapeutique n'est pas une chose facile mais elle est fondamentale. Leurs rôles d'interlocuteur privilégié et de conseil aux patients et à leur famille, permet de garantir la sécurité, la compliance et le suivi de la tolérance aux traitements.

**AUDIT DES PRATIQUES DE PREPARATION ET DE CONTROLES EFFECTUES AU SEIN DE
L'ISOLATEUR D'UNE UNITE CENTRALISEE DE PREPARATION DES CYTOTOXIQUES**

Sophie Caquas, Nathalie Véron, Dorothée Laure, Nathalie Morin-Légier, Jeanne Lacroix

Service Pharmacie -Hôpital Jacques Monod -Groupe Hospitalier du Havre –BP24 – 76083 Le Havre

Introduction :

Suite à la survenue d'un dysfonctionnement grave dans la préparation d'une poche de chimiothérapie, un audit des pratiques de préparation et de contrôle au sein de l'isolateur a été réalisé. L'objectif était de comprendre la survenue de ce dysfonctionnement et de mettre en place les actions correctives nécessaires.

Matériel et Méthodes :

Une grille d'audit a été conçue par le pharmacien responsable de l'unité. Cet audit a été réalisé par l'interne ne participant pas aux activités de préparation. L'observation s'est faite dans la pratique quotidienne sur une période de 15 jours. Les 5 préparateurs de l'unité ont été audités lors de la préparation d'une poche, d'un infuseur et d'une seringue type SAP (seringue auto-poussée).

Résultats :

On constate 2 pratiques de préparation pour les poches, 5 pour les infuseurs, 1 pour les seringues. 80% des plateaux sont contrôlés au préalable par un 2° préparateur. Pour 100% des préparations, le Volume de médicament prélevé est lu sur la seringue avant d'être noté sur l'étiquette de contrôle. Cependant, ce Volume de médicament prélevé n'est contrôlé par rapport à la fiche de fabrication que dans 46% des cas. Par ailleurs, 0% des SAP ont un contrôle du Volume final. Pour 100% des préparations : l'étiquette d'identification est remplie en regardant la fiche de fabrication.

Discussion - Conclusion :

Il apparaît nécessaire de renforcer la réalisation des contrôles existant et d'uniformiser les pratiques de préparation par une réactualisation des protocoles de préparation et une vérification régulière de leur application. Un contrôle par le marquage du niveau sur les flacons de médicament est envisagé. Par ailleurs, cet audit a conduit à une réflexion sur différents points susceptibles d'augmenter le risque de dysfonctionnement : améliorer la gestion des stérilisations et l'organisation temporelle des préparations. Une formation des préparateurs sur les protocoles de chimiothérapie et l'ordre d'administration des médicaments a été proposée.

NOUVELLES DONNEES CLINIQUES ET PHARMACEUTIQUES DES ANTIANGIOGENIQUES ORAUX
DANS LE CANCER DU REIN

M. CHEMELLE*, P. FARGEOT, M. MANTELIN*, M. DUBAN***

* Service Pharmacie - ** Service Oncologie Médicale – Centre Georges-François Leclerc – Centre Régional de Lutte Contre le Cancer – 1, rue Pr Marion 21000 Dijon.

Introduction : La prise en charge du cancer rénal (RCC) métastatique demeure en 2007 particulièrement difficile, du fait de son hormono-, chimio- et radio-résistance. Or, 30% des RCC sont métastatiques d'emblée et 20 à 30% le deviendront. L'immunothérapie, longtemps considérée comme le traitement de référence, ne permettait l'obtention d'un taux de réponse modeste (20%) au prix d'une toxicité lourde. Le développement récent de traitements ciblant le VEGFR et certaines molécules intra-cellulaires impliquées dans la carcinogenèse ouvre d'intéressantes perspectives pour de tels patients. **Matériel et méthodes :** De mars 2006 à avril 2007, nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective de la cohorte de patients présentant un RCC métastatique et traités au Centre Régional de Lutte Contre le Cancer. Une fiche de recueil de données a été élaborée avec les oncologues médicaux afin de déterminer la proportion de thérapies ciblées instaurées à posologie diminuée, l'influence d'une modification de la posologie journalière sur leur efficacité et d'évaluer la réponse aux traitements sur la tumeur rénale contro-latérale. **Résultats :** Parmi les 27 patients inclus, 14 (sexe-ratio 1, âge moyen 60±8 ans) ont été traités initialement par sunitinib et 13 (sexe-ratio 5,5, âge moyen 68±12 ans) par sorafenib. Le traitement par sunitinib a été instauré à doses diminuées (37,5 mg/j) par rapport aux recommandations de l'AMM chez 1 seul (7,1%) de ces 14 patients. Tous ceux traités en 2nd ligne par sunitinib (4 patients (30,7%)) ont reçu ce médicament à doses diminuées (37,5 mg/j). Aucun des 15 traitements par sorafenib (initial et après switch) n'a été initié à posologie diminuée par rapport aux recommandations de l'AMM. Une diminution, en cours de traitement, de la posologie des thérapies ciblées par rapport aux recommandations de l'AMM était plutôt en faveur d'une stabilité lésionnelle (6 patients sous sunitinib 37,5mg/j et 3 des 5 patients sous sorafenib 400mg/j). Les réponses tumorales observées chez 5 patients, ayant une tumeur rénale contro-latérale évaluable selon les critères RECIST, ont été globalement satisfaisantes : 1 réponse partielle (RP) et 1 stabilité tumorale (S) dans le groupe sunitinib, ainsi qu'1 RP, 1 S et 1 progression tumorale dans le groupe sorafenib. **Discussion/conclusion :** Bien que l'AMM recommande l'utilisation du sunitinib en 1^{ère} intention dans les RCC avancés et/ou métastatiques, le choix de l'antiangiogénique repose le plus souvent sur le rapport efficacité/tolérance. Le sunitinib s'avère plus incisif, et donc plus actif, que le sorafenib sur les localisations tumorales, mais également plus toxique. Ainsi, le sorafenib sera utilisé préférentiellement chez les sujets fragiles, âgés ou porteurs de co-morbidités, dans le but d'améliorer l'acceptabilité du traitement. Cette étude a permis de confirmer les tendances positives en terme de réponse de ces traitements suscitant beaucoup d'espoirs auprès des cliniciens, mais aussi de nouvelles questions.

**CERTIFICATION ISO 9001 : 2000 DE L'UNITE DE RECONSTITUTION DES CHIMIOETHERAPIES DU
CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER DE CLERMONT FD**

R Chevrier, P Broussard, JL Dubost, V Verniere, S Chazal, R Gauthier, C Thomas, S Loridant, M Doly

L'adresse complète : Centre Jean Perrin – Service Pharmacie – 58 rue Montalembert 63011 CLERMONT FD

Introduction : L'unité de reconstitution des chimiothérapies du Centre de Lutte Contre le Cancer de Clermont-Ferrand a obtenu en novembre 2006 la certification AFAQ ISO 9001 : 2000. Cette unité assure la production des chimiothérapies destinées à être administrées par voie injectable aux patients de l'établissement. Elle a également prise en charge la sous-traitance des chimiothérapies d'un centre hospitalier général et d'une clinique. La production annuelle est d'environ 22 000 préparations / an. Cet article se propose de faire le point sur les points fondamentaux d'une démarche de certification en établissement de santé et de déterminer l'apport de ce processus qualité au sein du service pharmacie.

Matériel et méthodes Le champ de certification retenu concerne « Prise en charge des prescriptions et réalisation des chimiothérapies pour le compte des unités de soins conventionnels de l'établissement et pour le compte d'établissement tiers » Il faut ensuite déterminer **la politique et les objectifs qualité** au cours d'une revue de direction annuelle. Au Centre Jean Perrin en 2006, les objectifs qualité affichés étaient au nombre de 6 : 3 concernaient le thème du contrôle de qualité des préparations. Des objectifs d'amélioration, assortis d'indicateurs de suivi, sont définis chaque année pour chacun des processus. Nous avons déterminé 8 indicateurs qualités : taux de préparation aliquotée, taux de non conformité / molécule dosée, taux global de non conformité des préparations, nombre de protocoles révisés, niveau de contamination chimique, nombre de dysfonctionnement, nombre de réclamations liées à la tarification, nombre d'objectifs qualité atteint par rapport au nombre défini. La démarche de certification impose également de recueillir les non conformités, de les analyser et de mettre en place des actions préventives et correctrices. Enfin les services certifiés doivent mettre en place des actions d'audit interne pour s'assurer du fonctionnement et de l'organisation de leurs services et de l'amélioration de la qualité.

Résultats : La revue de direction de fin d'année 2006 nous a permis de faire un suivi des objectifs, des processus et des indicateurs qualité. Nous avons eu 5 objectifs atteints sur 6. Les indicateurs qualité ont également été analysés.

Discussions / Conclusion : La démarche de certification est très structurante car elle permet de maintenir de façon permanente l'exigence de qualité et d'entretenir la motivation grâce à l'affichage permanent des indicateurs qualité. Ceux-ci seront réévalués chaque année.

A.Cournède¹, B.Rigaud¹, A.S. Brun¹, C. Bedane², A.Lagarde¹

1. Pharmacie centrale, CHU Dupuytren, 2, avenue Martin Luther King, 87042 LIMOGES Cedex
2. Service de Dermatologie, CHU Dupuytren, 2, avenue Martin Luther King, 87042 LIMOGES Cedex

Introduction : Un patient de 39 ans est pris en charge en 1996 dans le service de Dermatologie du CHU de Limoges pour un mycosis fongoïde (MF). Il s'agit d'un lymphome T cutané d'évolution lente. De 1996 à 2005, ce patient est successivement traité par puvathérapie, corticothérapie générale, plusieurs lignes de chimiothérapies (méthotrexate, COP, Caelyx® en compassionnel), interféron alpha et bexarotène. Ces divers traitements permettent l'obtention de rémissions relatives, mais sans efficacité clinique évidente. Ce contexte clinique justifie alors l'utilisation d'une molécule jusqu'ici non utilisée en France : le denileukin difttox (Ontak®). Cette protéine de fusion constituée d'un fragment de toxine diphtérique associé à de l'IL-2 cible spécifiquement les cellules tumorales de lymphome cutané T persistant ou récurrent exprimant le CD25 (récepteur de l'IL-2).

Matériel et méthodes : La prescription de cette nouvelle molécule a nécessité une revue de la littérature permettant de justifier une demande d'ATU. Elle a également exigé la définition des modalités de préparation au sein de l'unité centralisée de préparation des anticancéreux (UPA).

Résultats : En janvier 2006, après acceptation de la demande d'ATU, une 1ère cure est administrée à une posologie progressive de J1 à J5 (6 à 9 µg/kg). Les préparations sont réalisées chaque jour au sein de l'UPA, dans du NaCl 0.9%, en respectant une concentration supérieure à 15 µg/mL, et en garantissant une stabilité de 6 heures (spécialité initialement conservée à une température < -10°C). Les tolérances clinique et biologique sont bonnes, mais d'intenses dorsalgies, apparaissant à J4, nécessitent ensuite la réhospitalisation du patient. Ce sévère effet secondaire lié à l'Ontak® requiert l'instauration d'antalgiques de niveau II. Il réapparaît lors des 2 cures suivantes, malgré une posologie diminuée. Après 3 cures d'Ontak®, on assiste à une quasi-disparition des tumeurs cutanées ulcérées et à une amélioration de l'état cutané global. Un mois après, un nodule de la commissure labiale apparaît. C'est un lymphome B à grandes cellules EBV+ CD20+. Le patient bénéficie alors de 4 cures de Mabthéra®-DHAP. Malgré une évolution favorable localement, le patient présente une aplasie fébrile et décède en août 2006 par choc septique.

Discussion/conclusion : L'Ontak® utilisé en énième ligne de traitement de MF a, à priori, permis la disparition des tumeurs cutanées. Les effets indésirables à type de dorsalgies sévères ont été difficiles à gérer après chaque cure. Ce médicament ne pose pas de difficulté majeure autre que la conservation, la concentration minimale à respecter et la courte stabilité après dilution. Son utilisation après échec de nombreuses lignes de traitement, le réserve à de rares cas.

AUDIT INTERNE DES PRESCRIPTIONS DE MOLECULES ONEREUSES DE CHIMIOETHERAPIES

.....

S. Coursier (1), M. Cudel (1), F. Chatillon (1), C Delobel (2), F. Petit-Laurent (3), H. Bontemps (1).

Pharmacie,(2) Service qualité,(3) Service Gastro-entérologie, CH Villefranche / Saône, BP.436 Villefranche Cedex

Introduction :.....

Tout dossier médical cancérologique doit faire l'objet d'une présentation en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). Dans le cadre du Contrat de Bon Usage du Médicament (CBUM), un audit interne concernant l'indication des protocoles de chimiothérapie comportant des molécules hors Groupe Homogène de Séjour a été entrepris. Les objectifs étaient de confronter les prescriptions du Centre Hospitalier à la déclinaison interrégionale du référentiel INCA, dans les cancers digestifs et de rechercher l'exhaustivité et la qualité d'information des comptes rendus de RCP

Matériel et méthodes :

La liste des patients ayant bénéficié de l'administration de molécules onéreuses entre le 1^{er} janvier et le 30 juin 2007 pour les services de Pneumologie, Gastroentérologie, Rhumatologie et Gynécologie a été établie et confrontée à la liste des patients présentés en RCP. Dans un premier temps, deux internes ont analysé indépendamment les RCP pour le service de Gastroentérologie. En cas d'insuffisance de données ou d'absence de RCP, ils ont consulté le dossier médical informatisé puis, si nécessaire, le dossier papier. Dans un second temps, ils ont confronté les RCP au référentiel. Enfin, un pharmacien senior et un gastroentérologue ont validé la classification finale par groupe en analysant tous les cas des groupes B et C

Résultats :

Sur un total de 128 patients, 78% ont été présentés en RCP. Les services de Pneumologie, Gastroentérologie et Rhumatologie ont présenté entre 82 et 88% de leurs patients alors que le service de gynécologie n'a présenté aucun de ses 11 patients. Sur un total de 33 patients de gastroentérologie, 77% ont été présentés en RCP initialement mais parmi ceux-ci 12% ont bénéficié d'un changement de ligne thérapeutique sans nouvelle discussion de protocole en RCP. Les comptes rendus de RCP n'ont pas été retrouvés dans 18% des cas. En Gastroentérologie, les dossiers informatisés ou papiers ont dû être consultés dans plus de la moitié des cas. 54% des dossiers appartiennent au groupe A1, 20% au groupe A2, 17% au groupe B et 9% au groupe C (absence dans le référentiel).

Discussion/conclusion :

Des différences d'interprétation dans le référentiel peuvent remettre en cause le classement en groupe C de 6% des dossiers ; notre méthodologie de classement doit être formalisée lors de la prochaine réunion des 3C. Le remplissage succinct des RCP a nécessité la consultation des dossiers dans près de la moitié des cas. Une information auprès des prescripteurs a donc été menée. La fiche de recueil de données a été révisée, permettant notamment l'enregistrement du groupe directement lors des RCP. La mise à disposition de celle-ci via le dossier informatisé sera réalisée, pour faciliter l'accès aux professionnels de Santé.

**DEMARCHE QUALITE DU CIRCUIT DES ANTICANCEREUX EN PREPARATION CENTRALISEE, DU
PROFESSIONNEL DE SANTE A L'AGENT D'ENTRETIEN**

Cudel M, Coursier S, Florin L, Chatillon F, Bontemps H

Service pharmacie, CH Villefranche / Saône, BP.436 Villefranche Cedex

Introduction :.....

En raison de la toxicité des anticancéreux, pour les patients comme pour le personnel les manipulant, il est nécessaire d'évaluer la qualité et la sécurité du circuit des cytotoxiques, de la prescription à la dispensation. Un audit interne a été entrepris. Les objectifs étaient d'évaluer l'application et le respect des procédures mises en place depuis l'ouverture de l'URCC, et de proposer des améliorations.

Matériel et méthodes :

Dans notre établissement, les chimiothérapies sont prescrites soit sur un logiciel développé en interne soit sur des ordonnances papier. Les prescriptions transmises à la pharmacie sont ressaisies dans le logiciel métier Asclepios ®, pour permettre l'édition des fiches de fabrication. La pharmacie à usage intérieur dispose d'une ZAC équipée d'un isolateur qualifié. A l'ouverture de l'audit et à sa fermeture, une réunion d'information a été menée pour les personnels évalués. Durant une semaine, une analyse des non-conformités a été réalisée à l'aide de fiches de recueil établies selon les postes (manipulateur et aide-manipulateur, pharmacien), et les étapes du circuit au sein de l'URCC.

Résultats :

L'audit a montré que les procédures mises en place ont été suivies, mais quelques points ont dérivé. Des non conformités ont été mises en évidence concernant les techniques (séchage des mains, positionnement de la prise d'air, ...), l'entretien (ordre des opérations de ménage, absence de nettoyage du passe plat, non respect des zones propres sales,..), la documentation et l'information (manuel qualité inachevé, absence de réunion, mise à jour des fiches des personnels,...). Tous les agents intervenant ont été concernés par ces non conformités, de l'agent d'entretien au pharmacien. Malgré les réunions d'information, l'audit a été perçu pour certains agents comme un contrôle et une contrainte, l'agent d'entretien a allongé son temps de travail pendant son audition.

Discussion/conclusion :

L'analyse des non conformités nous a conduits à prendre des mesures correctives : re-sensibilisation du personnel au respect des procédures, projet d'extension de l'informatisation des protocoles dans le cadre du dossier informatisé du patient, mise à jour des fiches du personnel, réunion d'information semestrielle... Si la démarche qualité est indispensable afin d'améliorer sans cesse la qualité et la sécurisation du circuit des anticancéreux, l'audit, pilier de la démarche qualité, peut être mal vécu par le personnel, il est essentiel d'informer et de rassurer.

EVALUATIONS INITIALE ET PERIODIQUE DE L'APTITUDE A LA MANIPULATION DES ANTICANCEREUX

P. Cuvillier, F. Burde, M. C. Démazure

Service pharmacie – Centre hospitalier de Laon – rue Marcelin Berthelot – 02 000 LAON

Introduction : Au Centre Hospitalier de Laon, les préparations d'anticancéreux sont réalisées à la pharmacie, au sein de l'UPCA (unité de préparation centralisée des anticancéreux), depuis novembre 2004. Elles sont effectuées sous isolateur par un binôme composé d'un préparateur qui manipule et d'un pharmacien qui contrôle toutes les étapes de la fabrication. L'installation de l'UPCA a été l'occasion de mettre en place une évaluation initiale et périodique des préparateurs affectés à l'unité, dans le cadre d'une démarche d'assurance-qualité.

Matériels et méthodes : Chaque préparateur a été formé à la fois en théorie, par la présentation d'un diaporama et en pratique, par une mise en situation sur paillasse. Une fiche d'évaluation initiale a été élaborée dans le but de déterminer si le préparateur est apte à manipuler des anticancéreux ou si une nouvelle formation est nécessaire.

De même une fiche d'évaluation périodique permet de détecter les points à améliorer pour les préparateurs travaillant déjà à l'UPCA. Les critères d'évaluation (24 items) sont répartis en 3 groupes : les connaissances générales sur les anticancéreux et le fonctionnement d'un isolateur en surpression, les précautions à prendre lors de la manipulation des anticancéreux, enfin les principes de manipulation aseptique. Chaque item est noté « acquis » ou « non acquis ».

Résultats : Quatre préparateurs travaillant déjà à l'UPCA ont été évalués. Le pharmacien a rempli une fiche d'évaluation périodique pour chacun, après les avoir observés manipuler les anticancéreux durant une matinée.

Tous les items contrôlés sont acquis par les préparateurs, à l'exception des deux points suivants :

- La manipulation des couvercles (poubelle et sas de sortie des produits finis), les gants étant parfois en contact avec la surface extérieure du couvercle (côté sas de sortie, potentiellement contaminé).
- Le recapuchonnage manuel des aiguilles pour les retirer avec risque de piqûre accidentelle. Ce geste est justifié par le manque d'ergonomie des collecteurs d'aiguilles.

Discussion/conclusion : Cette évaluation a été l'occasion de rappeler les règles de manipulation aseptique et les gestes à respecter pour limiter les risques de contamination chimique des préparations et de l'environnement. Une méthode simple pour recapuchonner les aiguilles d'une seule main a été proposée pour palier les difficultés rencontrées avec le collecteur d'aiguille.

L'évaluation périodique, réalisée tous les 6 mois, permet d'éviter les dérives liées à la routine et de proposer une amélioration continue des conditions de manipulation. Un nouveau préparateur recruté prochainement bénéficiera de la formation initiale, suivie d'une évaluation avant de pouvoir travailler au sein de l'UPCA.

PRISE EN CHARGE DES ANGIOSARCOMES A L'HOPITAL SAINT-LOUIS : PLACE DU PACLITAXEL
(TAXOL®)

Degrassat A.¹, D. Kerob², C. Vilmer², S. Boutayeb³, G. Bousquet³, M. Nguyen¹, C. Le Maignan³, JL. Misset³, P. Faure¹, C. Lebbe², I. Madelaine-Chambrin¹.

¹Service de Pharmacie, ²Service de Dermatologie, ³Service d'Oncologie Médicale.
Hôpital Saint-Louis, AP-HP, 1, avenue Claude Vellefaux-75010 Paris

Introduction : Les angiosarcomes sont un sous-type histologique de sarcome des tissus mous (STM) dont le traitement chirurgical est le standard thérapeutique des formes localisées. Les formes métastatiques ou inopérables sont grévées d'un pronostic sombre, eu égard à une relative chimiorésistance. Le relevé systématique des indications classées « Autres » au sein du référentiel AP-HP dans le cadre du Contrat de Bon Usage permet de noter une augmentation des prescriptions de paclitaxel dans cette indication. L'objectif de ce travail est d'établir un état des lieux de l'utilisation du paclitaxel dans les angiosarcomes.

Matériels et Méthodes : Cette analyse rétrospective a porté sur sept patients identifiés à partir des ordonnances nominatives, et traités par paclitaxel entre 08/2005 et 03/2007 pour un angiosarcome histologiquement prouvé.

Résultats : L'âge moyen est de 66 ans. Quatre patients ont eu un antécédent de cancer du sein, traités par association radio-chirurgicale. En outre, 3 de ces angiosarcomes se sont développés sur un lymphœdème chronique. La taille moyenne des tumeurs était de 7.5 cm, 3 étaient d'emblée métastatiques. Les sites tumoraux concernaient les membres supérieurs (4), le scalp (1), la face (1), la paroi thoracique (1). Le paclitaxel a été administré en monothérapie à la dose de 80 mg/m²/semaine chez 5 patients, et toutes les 3 semaines à 175 et 200 mg/m² pour 2 patients. Le nombre médian de cycles reçus était de 4 [1-9]. Il s'agissait d'une chimiothérapie de première ligne chez 4 patients. L'indication a été validée pour 6 patients en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire. Le traitement a été bien toléré avec 1 arrêt pour une alopécie grade 1. Ont été observées 1 réponse complète, 2 réponses partielles, 1 stabilisation et 2 progressions tumorales.

Discussion-Conclusion : Cet échantillon de patients est hétérogène (âge, sites, facteurs de risque), avec cependant une tolérance excellente du paclitaxel en monothérapie et des résultats encourageants, qui seront présentés au Comité du Médicament local afin d'homogénéiser les pratiques dans l'établissement. Le paclitaxel est une indication de groupe 2 depuis janvier 2007 dans le traitement des angiosarcomes, les seules réponses observées dans les études de phase II tout type de STM l'ayant été principalement pour ce sous-type. L'intérêt de cette chimiothérapie a été récemment confirmé par les résultats de l'essai du Groupe Sarcome Français rapportés à l'ASCO 2007 (N. Penel et al).

EVALUATION DES INDICATIONS RELEVANT DU « A DEFAUT ET PAR EXCEPTION » POUR DEUX MEDICAMENTS « TRACEURS » BEVACIZUMAB ET GEMCITABINE UTILISES EN CANCEROLOGIE DIGESTIVE.

S. Djabarouti, A. Berroneau, F. Xuereb, M.C. Saux, D. Breilh*

Pharmacie centrale, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, Pessac

Introduction : Le contrat de bon usage signé par le CHU définit le suivi de l'utilisation des médicaments hors GHS conformément au référentiel national de cancérologie digestive publié en décembre dernier par l'INCa. Pour chaque médicament hors GHS, ce référentiel classe les indications en 4 groupes renseignés par les cliniciens au moment de la prescription : AMM (groupe 1), situation temporairement acceptable dans le cadre d'un protocole thérapeutique temporaire (PTT) (groupe 2), situation non acceptable dont le rapport bénéfice/risque est défavorable (groupe 3) et prescriptions hors AMM et hors PTT relevant du « à défaut et par exception » et devant être validées lors de réunions de cancérologie pluridisciplinaires.

L'objectif de cette étude est de suivre deux médicaments « traceurs » en cancérologie digestive, bévacizumab et gemcitabine, et d'évaluer pour notre établissement le nombre de prescriptions définies en groupe 3 et celles relevant du « à défaut et par exception ».

Matériels et méthodes : Les indications des médicaments hors GHS utilisés en cancérologie digestive ont été validées par les cliniciens après appropriation du référentiel national publié par l'INCa et analyse avec les anciennes fiches de bon usage du CHU. Les indications ont été classées par groupe et par médicament puis archivées dans une grille Excel en attente d'être thésaurisée dans le logiciel de prescription des chimiothérapies CHIMIO. Le suivi des deux « traceurs » a été réalisé entre le 1^{er} janvier et le 31 juillet 2007 à l'hôpital Haut-Lévêque au CHU de Bordeaux.

Résultats : Au cours de cette période, 110 patients ont participé à ce suivi. 44 et 66 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie avec gemcitabine et bévacizumab, respectivement. 100% et 50% des indications ont été renseignées, respectivement pour gemcitabine et bévacizumab. Pour gemcitabine, 23% des indications relèvent du "à défaut et par exception" et aucune n'appartient au groupe 3. Pour bévacizumab, 6% des indications renseignées appartiennent au groupe 3 et 29% relèvent du "à défaut et par exception".

Conclusion : Le pourcentage de prescriptions de groupe 3 doit être le plus faible possible puisque, par définition, il s'agit d'indications dont le rapport bénéfice/risque est défavorable. Par contre, le pourcentage d'indications relevant du « à défaut et par exception » est plus élevé. Dans un contexte de CHU, cette dernière situation doit être acceptée à partir du moment où ces indications sont justifiées lors de réunions de concertation pluridisciplinaire.

**ETUDE DES DIFFERENTES CONDITIONS DE STABILITE DE L'OXALIPLATINE EN PRATIQUE
HOSPITALIERE A PARTIR DE SOLUTIONS DE 200 MG**

Eiden Céline, Philibert Laurent, Bekhtari Khedidja, Poujol Sylvain, Malosse Françoise, Pinguet Frédéric

Pharmacie, CRLCC Val d'Aurelle 34298 Montpellier Cedex 5

Introduction : L'oxaliplatine (Eloxatine®) est un agent antinéoplasique appartenant à la classe des platines (DACH-Platine). Cette molécule est maintenant disponible sous forme d'une solution concentrée (flacon de 200mg à 5mg/ml). Cette solution concentrée amène un bénéfice en termes de temps pour le manipulateur, et contribue également à la réduction du risque d'exposition aux agents cytotoxiques¹. Peu de données de stabilités sont disponibles pour cette forme, nous avons donc souhaité évaluer celle-ci dans les différentes conditions rencontrées lors de son utilisation courante.

Matériels et méthodes : Les préparations ont été effectuées selon les procédures et les référentiels standardisés de notre unité de reconstitution des chimiothérapies. La solution concentrée d'oxaliplatine a été diluée dans une solution de Glucose à 5%. L'influence de trois paramètres a été étudiés avec deux concentrations d'oxaliplatine (0.2 mg/ml et 1.3 mg/ml) : la nature du contenant (PVC, polypropylène multicouche et polyéthylène), la luminosité, la température (+4°C, +20°C). Un dosage analytique par chromatographie liquide haute performance, une mesure du pH, une évaluation de l'aspect de la solution et une vérification de l'absence de contamination bactérienne et fongique ont été effectués de J0 à J+7jours (n=3 pour chaque condition).

Résultats : Les concentrations d'oxaliplatine et le pH sont restés stables jusqu'au septième jour, quelles que soient les conditions auxquelles elles ont été soumises. Aucune contamination bactérienne et/ou fongique n'a été retrouvée. L'aspect des solutions est toujours resté limpide et incolore.

Discussion/Conclusion : Nos résultats montrent que les solutions d'oxaliplatine restent chimiquement et physiquement stables pendant au moins sept jours à +4°C ou à +20°C, à l'abri ou à la lumière, et quelque soit le type de poche utilisées.

Favier B and al. The time-saving and economic advantages of using oxaliplatin concentrated solution for infusion versus oxaliplatin lyophilised powder for infusion. EJHP Practice 2007.

CHIMIOThERAPIE HYPERTHERMIQUE INTRA PERITONEALE (CHIP): UN RISQUE POUR L'EQUIPE SOIGNANTE ?

Eiden Céline, Fabre Guillaume, Bekhtari Khedidja, Poujol Sylvain, Malosse Françoise, Pinguet Frédéric.

Pharmacie, CRLCC Val d'Aurelle 34298 Montpellier Cedex 5

Introduction : Le traitement classique de la carcinose péritonéale par chirurgie de cytoréduction et chimiothérapie systémique n'élimine pas les risques de récurrence (1). Un nouveau procédé opératoire consiste à administrer au cours de la chirurgie, la chimiothérapie in situ, et de potentialiser son effet en la chauffant à 43°C pendant 30 min. D'après des études cliniques, cette technique procure un réel avantage en terme d'allongement de l'espérance de vie (médiane de survie de 22,3 mois) (2). Cependant, le fait de manipuler ces produits dont certains sont classés mutagènes, tératogènes et cancérigènes hors de l'enceinte d'une unité de centralisation des chimiothérapies expose le personnel du bloc opératoire à des risques de contamination (aérosols, contact cutané, projection...). Nous avons donc voulu évaluer le risque lié à l'exposition à l'oxaliplatine et l'irinotécan, deux médicaments anticancéreux utilisés lors de CHIP.

Matériels et méthodes :

Une première expérience in vitro, sur l'irinotécan, a été réalisée en mimant les conditions d'administration de la CHIP.

D'autres prélèvements ont été effectués in vivo lors d'intervention chirurgicale au bloc opératoire pour détecter la présence d'irinotécan et d'oxaliplatine. Lors de 3 CHIP, des compresses ont été placées sur la table d'opération (n=4) et pour 2 autres au niveau du matériel d'anesthésie (n=15). Elles ont été ensuite analysées. Au cours de ces CHIP, les masques du personnel (n=22), les gants (n=5), les filtres du bloc d'aspiration (n=3) et un prélèvement sanguin du chirurgien ont également été analysés. Après immersion des compresses, des gants et des filtres pendant 15 min dans une solution acide méthanol/eau, les extraits ont ensuite été analysés par HPLC pour l'irinotécan (limite de quantification (LOQ) : 5 ng/ml) et par spectrométrie d'absorption atomique (SAA) pour l'oxaliplatine (LOQ : 10 ng/ml).

Résultats : Pour les tests parafilm, la présence d'irinotécan a été détectée. Pour les extraits issus des compresses et des gants, et le prélèvement sanguin, des taux inférieurs à la LOQ de l'oxaliplatine et de l'irinotécan ont été observés. Pour les masques, seul un prélèvement a été détecté à la concentration de 6,42 ng/ml d'irinotécan. Enfin, pour les 3 filtres des blocs d'aspiration la quantité d'irinotécan détectée a été respectivement de 73700, 1321, 212 ng. (73700 ng représente environ 1/5000^{ième} de la quantité présente dans la CHIP).

Discussion/Conclusion : D'après nos tests in vitro, l'irinotécan peut-être retrouvé sous forme d'aérosol au cours d'une CHIP. Bien que nous n'ayons pas détecté d'irinotécan sur les compresses et les masques à distance, la contamination des filtres d'aspiration semble confirmer cette thèse. Aussi, il nous semble nécessaire de renforcer les mesures et les précautions pour permettre une sécurité optimale.

Rouers A and al. Acta Chir Belg. 2006; 106:302-6.

Verwaal VJ and al. J Clin Oncol. 2003; 37:37-43.

L. Falaschi, A. Helvig, S. Duran, E. Fougereau

Institut Paoli-Calmettes, 232 boulevard Sainte Marguerite, BP 156, 13273 MARSEILLE CEDEX 09

Introduction : En hématologie, les injections intrathécales (IT) de cytotoxiques peuvent être associées à d'autres chimiothérapies intraveineuses (IV) ou sous-cutanées. Or, des cas d'administration mortelle de vinca-alcaloïdes par voie intrathécale causées par des confusions de seringues destinées à la voie IV, ont été rapportés. La pharmacie a donc décidé de sécuriser le circuit des seringues réservées à l'administration IT, conformément aux recommandations de l'Afssaps de mai 2007.

Matériel et méthodes : Une procédure relative au circuit des seringues destinées à la voie intrathécale à l'attention des préparateurs, des infirmiers, et des médecins a été mise en place au sein de l'établissement.

Résultats : 79 patients ont reçu des anticancéreux par voie intrathécale en 2007, répartis sur 314 séances d'administration. A l'IPC, 3 cytotoxiques peuvent s'administrer par voie IT : l'aracytine, le méthotrexate, et l'aracytine liposomale. A la fin de la préparation dans l'isolateur de l'UCR, la seringue sera identifiée par une étiquette rouge manuscrite exclusivement réservée aux IT (elles sont blanches pour les autres voies d'administration), détaillant le nom, prénom et numéro du patient, la molécule, la dose totale, le service, la date d'administration et la date limite d'utilisation. Une contre-étiquette informatique s'ajoutera sur le suremballage de la préparation pour confirmer ces données. Lors du transport par coursier, la seringue est dispensée dans un sachet indépendant des autres chimiothérapies destinées au même patient. A la livraison dans le service, les infirmières signent, après vérification, un bordereau de livraison nominatif précisant pour chaque préparation le nom et prénom du patient, la molécule, la voie et la date d'administration. Les chimiothérapies seront ensuite rangées conformément à leurs conditions de stockage. Lors de l'administration, l'infirmière présente la seringue IT à la demande du médecin. Au lit du patient, il vérifiera à son tour la conformité des données figurant sur les 2 étiquettes de la préparation (emballage, suremballage), afin d'écartier tout risque de confusion.

Discussion/conclusion : Tous les acteurs intervenant dans le circuit des préparations ont été sensibilisés au risque et aux conséquences de confusions des seringues et des voies d'administration. Une vigilance particulière a été instaurée au sein de l'institut à chaque étape de l'acheminement des seringues intrathécales via un système de traçabilité renforcé et un étiquetage visuel. Aucune administration IT n'est autorisée si la seringue ne comporte pas d'étiquette rouge. L'importance des doubles contrôles a été largement diffusée, au niveau de la reconstitution (préparateurs), de la dispensation, et enfin de l'administration du médicament (infirmiers et médecins), afin de garantir au patient une sécurité maximale lors de sa prise en charge.

GESTION DES ESSAIS THERAPEUTIQUES DANS UNE UCR EQUIPEE D'UN ISOLATEUR

L. Falaschi, S. Duran , A. Helvig, E. Fougereau

Institut Paoli-Calmettes, 232 boulevard Sainte Marguerite, BP 156, 13273 MARSEILLE CEDEX 09

Introduction : La pharmacie de l'IPC est équipée d'une UCR dotée d'un isolateur stérile pour la préparation des anticancéreux. En 2007, plus de 32 000 préparations ont déjà été réalisées (UDJ :53%, HAD : 10% et hospitalisation conventionnelle : 37%). La majorité des patients étant traitée à l'unité de jour (UDJ), les délais de préparation doivent être très courts. Or, l'emploi d'un isolateur de stockage implique une stérilisation préalable des flacons de 90 min ; un stock tampon permanent est donc nécessaire y compris pour les flacons fournis dans le cadre des essais thérapeutiques.

Matériel et méthodes : Un système prévisionnel des stocks utilisés pour les essais thérapeutiques a donc été mis en place à l'aide de 2 listings : 1 hebdomadaire et 1 journalier.

Résultats : En 2007, 938 préparations d'essais thérapeutiques ont déjà été réalisées. Pour chaque protocole, un stock tampon équivalent à une inclusion est introduit dans l'isolateur. Il sera renouvelé le jour même à chaque nouvelle inclusion. Pour la gestion des patients en cours de traitement, 2 listings prévisionnels ont été élaborés. Un tableau hebdomadaire daté mentionne le nom du patient et du protocole d'essai. Il permet au pharmacien de pointer à l'arrivée des ordonnances les patients prévus et de rajouter les patients nouvellement inclus. Puis il les reportera selon le cycle du protocole sur les tableaux hebdomadaires des semaines suivantes. A partir de ces listings, on établit chaque semaine des tableaux journaliers précisant le nom des patients prévus, le protocole, les spécialités, le nombre de flacons nécessaires, leurs conditions de conservation et la récupération éventuelle des flacons vides. Ils permettent au préparateur en poste aux essais d'anticiper et de préparer les quantités d'anticancéreux pour la semaine suivante. Affichés sur l'isolateur, ils aident le préparateur en poste à la stérilisation à vérifier les quantités prévues et à pointer les patients réellement traités. Les flacons des patients annulés ou reportés restent en attente dans l'isolateur.

Discussion/conclusion : Les essais thérapeutiques représentent une activité croissante de la pharmacie. L'UCR travaille en continu et le fonctionnement en isolateur de stockage nécessite un stock tampon permanent. Une telle organisation permet grâce à un double contrôle « Pharmacien-Préparateurs » une gestion plus juste des stocks de médicaments (prévision des commandes, anticipation des stocks nécessaires une semaine à l'avance), un suivi exhaustif des patients en cours de traitement (inclusion, respect des intercures, adaptation de doses toxicité-dépendante et sorties d'essai), une planification de l'activité de la pharmacie et un management des préparateurs ; le tout dans un but d'optimisation de la communication, d'amélioration de la qualité du circuit du médicament et du confort du patient (temps d'attente réduit). Cependant, ce système s'applique difficilement aux essais randomisés versus placebo attribuant des numéros spécifiques de flacon à chaque cure.

**OPTIMISATION DE LA PREPARATION DE RITUXIMAB EN FONCTION DES INDICATIONS
THERAPEUTIQUES DANS L' UNITE CENTALISEE DE PREPARATION DES CHIMIOETHERAPIES
(UCPC) AU CHU DE NIMES**

Roux C ; Cousin C ; Perrey J ; Favier M.

GHU CAREMEAU, 5 place du Pr Debré, 30029 Nîmes.

Introduction : Le Rituximab est un anticorps monoclonal ayant pour cible les récepteurs CD 20 situés sur les lymphocytes B. Ce médicament non cytotoxique est indiqué seul ou en association à la chimiothérapie en hématologie– oncologie dans les lymphomes de type B. Il est d'autre part utilisé en monothérapie dans plusieurs pathologies auto immunes non cancéreuses. Afin de protéger de manière optimale le patient et d'éviter les risques de contamination croisée de l'anticorps monoclonal par les cytotoxiques pour les patients ne recevant pas de chimiothérapie associée, une réflexion a été menée sur les modalités de préparation des poches de Rituximab en fonction de l'indication.

Matériel et méthodes : Nous avons dans un premier temps analyser les recommandations des bonnes pratiques de fabrication (BPF), afin d'éviter les contaminations croisées. Puis nous avons recherché comment intégrer ces recommandations au sein de l'unité en prenant en compte les caractéristiques techniques des isolateurs, les conditions de conservation à 4°C du Rituximab et le fonctionnement du logiciel de prescription et préparation CHIMIO (Computer Engineering).

Résultats : Les BPF préconisent, entre autres solutions, la production en zone séparée pour éviter les contaminations croisées. L' UCPC est dotée d'un isolateur permettant le stockage muni d'un réfrigérateur, d'un second isolateur de manipulation principal pour les cytotoxiques et d'un troisième isolateur satellite. Ce dernier peut être approvisionné à partir de l'isolateur de stockage par un container intermédiaire stérile. Il est réservé à la reconstitution des produits non cytotoxiques mais nécessitant une préparation en milieu stérile. Ce matériel permet la cohabitation de deux circuits de préparation distincts avec un seul lieu de stockage répondant à l'impératif de conservation à 4°C du Rituximab.

Rituximab utilisé pour les pathologies auto immune est individualisé dans le logiciel CHIMIO par une appellation spécifique « Rituximab hors cancérologie ». Cette spécification apparaît sur les protocoles, les prescriptions, les fiches de fabrication et étiquettes, les plans d'administration et tous les documents de suivis des stocks et numéro de lot.

Discussion/conclusion : Cette démarche permet l'identification d'un circuit spécifique de prescription et de préparation du Rituximab, selon l'indication, sans risque de contamination croisée. De plus, les avantages de la préparation en unité centralisée sont intégralement conservés. Entre janvier et juillet 2007, 255 poches de Rituximab ont été fabriquées dont 31 (13%) pour les pathologies auto immunes et 224 (87%) pour les pathologies cancéreuses selon la procédure mise en place. Cette démarche pourrait à l'avenir, être élargie à d'autres anticorps monoclonaux si nécessaire.

REFERENTIEL NATIONAL DE CANCEROLOGIE DIGESTIVE ANALYSE ET IMPACT SUR LES PRATIQUES :

C. Cousin ; C. Roux ; J. Perrey ; M. Favier.

Service de Pharmacie, GHU CAREMEAU, 5 place du Pr Debré, 30029 Nîmes.

Introduction : Le référentiel national des protocoles de chimiothérapie de cancérologie digestive incluant une molécule onéreuse hors GHS publié par l'institut national du cancer (INCA) est paru fin décembre 2006. Ce travail a pour objectif d'analyser ce référentiel et d'évaluer son impact sur les pratiques au CHU de Nîmes.

Matériel et méthodes : Cette évaluation s'appuie sur le Comité du médicament et dispositifs médicaux (CMDMS) de cancérologie digestive organisé en avril 2007 et le logiciel de prescription de chimiothérapie CHIMIO (Computer Engineering).

- Analyse comparative du référentiel et du thésaurus d'établissement : Le nombre de protocoles hors référentiel est évalué avant et après CMDMS. Un protocole est défini par son appartenance à une ligne de traitement dans une pathologie. Le référencement des protocoles hors référentiel (hors groupe I ou II) est discuté en prenant en compte l'argumentaire du référentiel national, les données de la littérature, les nouvelles AMM mais aussi les alternatives nécessaires en cas de toxicité ou contre indication à une molécule.
- Le nombre d'inclusion hors référentiel après CMDMS (de juillet à septembre 2007) est recensé. Une inclusion est l'attribution d'un protocole à un patient.

Résultats : Avant CMDMS, 48 protocoles avec spécialités hors GHS ont été identifiés dont 13 (27%) hors référentiel (8 dans le colorectal, 3 dans le pancréas et 2 dans l'estomac). Lors du CMDMS, 10 protocoles ont été maintenus et 3 supprimés. Enfin, 10 protocoles ont été créés dont 8 hors référentiel. Après CMDMS, 55 protocoles avec spécialités hors GHS sont répertoriés dont 18 (33%) hors référentiel (10 dans le colorectal, 4 dans le pancréas, 2 dans l'estomac et 2 dans l'œsophage). Le nombre d'inclusions est de 6 sur 2.5 mois après CMDMS (résultats préliminaires), soit 21% des inclusions dans les protocoles avec spécialités hors GHS.

Conclusion/Discussion : Globalement le thésaurus est en conformité avec le référentiel national dont l'impact est resté limité (3 protocoles fermés). Cependant, le nombre de protocoles hors référentiel a augmenté post CMDMS. Cette évolution s'explique par des nouvelles données non intégrées dans le référentiel. En effet, parmi les 18 protocoles hors référentiel, 4 sont des protocoles discutés et non validés par l'INCA mais dont les résultats définitifs (ASCO GI 2007) sont parus après le référentiel et 1 protocole avec AMM post référentiel.

Les autres correspondent à des protocoles non discutés par l'INCA mais référencés en alternative en cas de toxicité majeure ou d'échec à tout autres traitements (9), ou pour lesquels l'INCA propose d'évaluer le rapport bénéfice risque en réunion de concertation disciplinaire (4). Par ailleurs, le nombre d'inclusion hors référentiel est non négligeable, mais pourrait aussi être diminué par l'intégration des données récentes.

IMPACT ECONOMIQUE DE L'UTILISATION DES RELIQUATS D'OXALIPLATINE DANS 3 CENTRES HOSPITALIERS

M. Baylatry⁽¹⁾ ; C. Cousin⁽²⁾ ; A.C Joly⁽¹⁾ ; M. Favier⁽²⁾ ; B. Favier⁽³⁾ ; P. Tilleul⁽¹⁾

(1) Service Pharmacie, Hôpital St Antoine, Paris, (2) Service Pharmacie, Hôpital Carémeau, Nîmes
(3) Service Pharmacie, Centre Léon Bérard, Lyon

Introduction : L'organisation de la préparation des chimiothérapies en unité centralisée de préparation autorise, sous la responsabilité du pharmacien, l'utilisation des reliquats pour un certain nombre de médicaments anticancéreux. Si certaines études ont étudié l'impact économique de la centralisation de la préparation des chimiothérapies, peu ont évalué l'impact économique de l'utilisation des reliquats dans le cadre d'une Unité de Reconstitution Centralisée des Cytostatiques (URCC)

Objectif : Estimer l'économie engendrée par l'utilisation des reliquats d'oxaliplatine lors de la préparation centralisée des chimiothérapies dans le cadre du protocole Folfox 4.

Matériel et méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique. Les données collectées correspondent aux préparations d'oxaliplatine réalisées en URCC dans chaque centre en 2006. Une modélisation économique a été construite pour chaque centre hospitalier, en fonction de la probabilité de conservation des reliquats dans le temps (de 0-24-48-72-96 h et 7j). Pour chaque hypothèse, le coût moyen d'une préparation a été calculé sur la base du prix CEPS. Ce modèle permet de définir les économies engendrées en fonction du délai de conservation des reliquats d'oxaliplatine.

Résultats : 1366 préparations émanant de 3 centres hospitaliers (n= 334, 511 et 521) ont été analysées selon les 6 hypothèses de conservation. Le coût moyen d'une préparation varie en fonction des centres et est lié aux doses moyennes administrées ainsi qu'à la répartition des préparations au cours de la semaine. L'utilisation des reliquats génère une économie qui augmente avec leur durée de conservation, pour atteindre des valeurs comprises entre 10 et 16% à 7 jours par rapport à une utilisation immédiate de la solution.

Discussion – Conclusion : Cette étude multicentrique permet de définir une économie potentielle de 10 à 16% en fonction des centres hospitaliers selon leur organisation et le profil des patients traités par le protocole Folfox 4. L'analyse plus fine des économies générées en fonction du temps de conservation des reliquats révèle qu'au cours des 7 jours d'étude, le gain le plus important apparaît dès 24h (6 à 11%) par rapport à une utilisation immédiate de la solution. Cette étude vient renforcer l'intérêt économique d'une potentielle utilisation des reliquats d'oxaliplatine. La validation analytique de la stabilité du composé permettra de rendre opérationnel ce modèle économique en pratique clinique quotidienne.

**ENQUETE DE PREVALENCE DES DOULEURS NEUROPATHIQUES DANS UN CENTRE
ANTICANCEREUX A L'AIDE DU FORMULAIRE DN4**

G. Galv¹, E. Garcia¹, SI. Labidi², A. Labalme¹, M. Ginhoux¹, A. Auger¹, B. Favier¹

¹Service pharmacie, ²Departement d'oncologie médicale
Centre Régional Léon Bérard, 28 rue Laennec 69008 Lyon.

Introduction : Le terme douleur neuropathique (DN) désigne toutes les douleurs associées ou secondaires à une lésion primitive ou à un dysfonctionnement du système nerveux. La neuropathie liée au cancer peut être causée par une invasion tumorale, une atteinte chirurgicale des nerfs, la radiothérapie ou la chimiothérapie. La prévalence des DN chez les patients atteints de cancer est difficile à évaluer.

Matériel et Méthodes : Suite à une réflexion du COMEDIMS sur les modalités de prescription de certains antiépileptiques indiqués dans le traitement des DN (Neurontin®, Lyrica®, Rivotril®, ...), nous avons réalisé une enquête de prévalence dans les services d'oncologie médicale au Centre Léon Bérard (Lyon), afin d'établir un état des lieux sur les DN. Nous avons utilisé un questionnaire réalisé par le Groupe français de la DN comportant à la fois des descripteurs sensitifs et des signes recueillis lors d'un examen neurologique simple de la sensibilité appelé DN4. Nous avons également demandé aux patients d'évaluer leurs douleurs à l'aide de l'échelle visuelle analogique (EVA).

Résultats : Sur 59 patients hospitalisés 50 (84.7%) ont pu être interrogés. Parmi ces 50 patients :

- 12 personnes (24%) ne présentaient aucune douleur au moment de l'interrogatoire et n'étaient pas sous antalgiques.

- 17 personnes (34%) avaient une douleur entièrement calmée par les antalgiques utilisés.

- 21 patients (42%) avaient une douleur mal contrôlée par les antalgiques. Cette douleur était d'origine neuropathique chez 4 d'entre eux (DN4≥4) soit une prévalence de 8%, avec une EVA moyenne à 6.33 (2-10). La douleur était nociceptive pour les 17 autres (34%) avec une EVA moyenne de 3.7 (0.5-7).

Discussion/Conclusion : Notre étude a été confrontée à des difficultés dans la réalisation de l'interrogatoire des patients puisque 15% n'ont pas su évaluer leurs douleurs. Ceci peut-être expliqué par l'état général des patients hospitalisés en oncologie médicale. La majorité des personnes interrogées (58%) étaient bien pris en charge sur le plan antalgique. Les patients ayant des DN mal calmées étaient moins nombreux que ceux qui avaient des douleurs nociceptives, mais la valeur de leur EVA était plus élevée. Ces résultats montrent la difficulté de contrôler ce type de douleurs puisque ces 4 patients étaient sous traitements spécifiques (Neurontin®, Lyrica®, Rivotril®, ...).

Le questionnaire DN4 permet d'apporter une aide au diagnostic des douleurs neuropathiques qui sont souvent sévères et difficiles à calmer. Son utilisation en routine clinique couplée à l'EVA peut permettre de mieux adapter les traitements antalgiques aux besoins des patients.

**ETUDE CAS TEMOIN MESURANT L'EFFICACITE ET LA TOLERANCE DE L'APREPITANT (EMEND®)
DANS LA PREVENTION DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS INDUITS PAR UNE CHIMIOTHERAPIE
HAUTEMENT EMETISANTE**

G. Galy, A. Auger, B. Favier

Service pharmacie, Centre Régional Léon Bérard, 28 rue Laennec 69008 Lyon.

Introduction : L'aprépitant (Emend®) est un antagoniste sélectif des récepteurs des neurokinines 1 (NK₁) appartenant à une nouvelle classe d'antiémétique utilisée en oncologie. Il est indiqué en association avec les sétrons et les corticoïdes dans la prévention des nausées et des vomissements associés à une chimiothérapie anticancéreuse hautement ou moyennement émétisante.

Matériels et Méthodes : Nous avons conduit une étude cas-témoins sur une période de cinq mois auprès de patients traités au Centre Léon Bérard (Lyon). Cette étude a comparé l'efficacité et la tolérance de l'aprépitant par rapport à un traitement conventionnel (sétrons, métoprolol, corticoïdes...) sur les nausées et les vomissements aigus ou tardifs, provoqués par des chimiothérapies contenant du cisplatine. Un questionnaire comportant 13 questions fermées a été proposé aux patients concernés.

Résultats : Sur 124 patients sollicités 103 (83%) ont répondu à cette étude. Parmi les 103 patients, 51 (49.5%) ont reçu de l'aprépitant en plus du traitement conventionnel et 53 (50.5%) ont reçu un traitement conventionnel seul. Le taux de nausées précoces (< 24 heures) n'était pas significativement différent entre les deux groupes (54% vs 59%, p=0.4). Il en est de même pour les vomissements précoces (22% vs 29%, p=0.4). En revanche, l'aprépitant a montré une plus grande efficacité dans la réduction des vomissements tardifs (> 24 heures) (14% vs 45%, p<0.001). Concernant la tolérance, on a observé une plus grande fréquence des troubles digestifs à type de douleurs gastriques ou ballonnements dans le groupe traitement conventionnel (52% vs 35%, p<0.01). En revanche, les patients ayant reçu de l'aprépitant avaient tendance à présenter plus de céphalées (53% vs 29%, p<0.01) et de vertiges (40% vs 27%, p=0,15).

Discussion/Conclusion : Il semble que l'aprépitant associé à un protocole antiémétique standard n'ait pas d'effet majeur sur la prévention des nausées et vomissements précoces. En revanche, nous avons observé une efficacité supérieure en ce qui concerne les vomissements différés. Cette efficacité a été obtenue au prix d'une tolérance acceptable. Enfin, l'impact économique de cette stratégie thérapeutique doit être pris en compte car l'utilisation de l'aprépitant représente un surcoût de 15€/cure de chimiothérapie. Cet impact sera d'autant plus important que son AMM a été récemment élargi à la prévention des nausées et vomissements induits par une chimiothérapie anticancéreuse moyennement émétisante.

INTERET THERAPEUTIQUE DE L'ARSTHINOL DANS LE TRAITEMENT DES LEUCEMIES REFRACTAIRES

S. Gibaud, S. Ben Zirar, R. Alfonsi, A. Astier

**EA3452 - Laboratoire de Pharmacie Clinique
5, rue Albert Lebrun
54000 Nancy**

Introduction : L'arsenic trivalent, sous forme de trioxyde d'arsenic (As_2O_3 , Trisenox[®]) est actuellement utilisé dans le traitement d'hémopathies malignes réfractaires, mais au prix d'effets indésirables importants. De plus, des études ont démontré qu'un organoarsenié trypanocide, le mélarsoptol (Arsobal[®]) était plus actif que le trioxyde d'arsenic sur les leucémies aigües mais son utilisation clinique a dû être stoppée à la suite d'effets indésirables limitants (encéphalopathies).

Notre travail a pour objectif d'évaluer l'activité antileucémique de l'arsthinol, médicament amœbicide, qui était commercialisé dans les années 1950 et plus soluble que le mélarsoptol.

Matériel et méthodes : La synthèse de l'arsthinol a été réalisée selon la méthode décrite par E.A.H. Fridheim^[1] L'évaluation in vitro de l'activité antileucémique des organoarseniés a été faite sur la lignée érythroleucémique K562 et monocyttaire U937.

Enfin, une étude in vivo (DL_{50} et pharmacocinétique dans les principaux organes : foie, cerveau, moelle osseuse, rein et rate) a été réalisée chez des souris CD1 femelles.

Résultats : L'activité antileucémique de l'arsthinol ($IC_{50}(K562) = 1,44\mu M \pm 0,17$) s'est montrée supérieure à celle du mélarsoptol ($IC_{50}(K562) = 2,81\mu M \pm 0,21$) et à celle du trioxyde d'arsenic ($IC_{50}(K562) = 24,95\mu M \pm 1,76$). De plus, les paramètres pharmacocinétiques ont montré que l'arsthinol, comme le mélarsoptol s'accumule de façon importante dans la moelle osseuse. Les concentrations cérébrales en relation avec les risques de encéphalopathies, restent moins élevées.

Discussion/conclusion : Nos travaux ont démontré que l'arsthinol a un index thérapeutique nettement plus intéressant que le mélarsoptol et l' As_2O_3 .

Ses caractéristiques pharmacocinétiques (accumulation médullaire et cérébrale), similaires à celles du mélarsoptol, devraient conforter l'intérêt de ce composé qui reste maintenant à évaluer in vivo.

[1] S. Gibaud, R. Alfonsi et coll. J Organometallic Chem. 691 (2006) 1081-1084.

**EVALUATION DE LA CONTAMINATION DE L'ENVIRONNEMENT HOSPITALIER PAR LES
MEDICAMENTS CYTOTOXIQUES. RESULTATS DES CONTROLES EFFECTUES EN REGION RHONE-
ALPES PAR LE LABORATOIRE ONCORA**

L. GILLES⁽¹⁾, B. FAVIER⁽²⁾, JF. LATOUR⁽²⁾, F. FARSI⁽¹⁾

⁽¹⁾ Réseau ONCORA, ⁽²⁾ Service Pharmacie, Centre Léon Bérard, 28 rue Laënnec, 69373 LYON cedex 08

Dans le cadre de sa mission d'amélioration de la qualité des pratiques en oncologie, le réseau ONCORA^(a) a mis en place un laboratoire à vocation inter-établissements, spécialisé dans le contrôle de la contamination de l'environnement hospitalier par les médicaments cytotoxiques. La prestation proposée repose sur la réalisation de prélèvements de surface au niveau des zones susceptibles d'être contaminées, puis sur l'analyse des échantillons. A l'automne 2006, une campagne de prélèvements financée par l'Agence Régionale de l'Hospitalisation a été proposée à l'ensemble des établissements de santé Rhône-Alpins ayant une activité de cancérologie. L'objectif du projet était d'évaluer le taux de contamination des unités de préparation des chimiothérapies et des unités de soins, afin d'améliorer les procédures de manipulation des médicaments cytotoxiques dans les établissements de la région.

Les points de prélèvements ont été définis conjointement par les coordonnateurs techniques des établissements volontaires et le pharmacien du laboratoire. Les prélèvements sur site ont été effectués par le personnel du laboratoire. Le 5-fluoro-uracile (5FU), retenu comme marqueur de contamination, a été dosé par CLHP-UV^(b), (LDQ^(c) = 5 ng/ml).

Trente établissements ont participé au projet : 2 CHU (totalisant 5 établissements), 14 CH, 4 établissements PSPH, 6 cliniques privées et 1 hôpital militaire. La préparation des chimiothérapies était centralisée sous responsabilité pharmaceutique dans 24 établissements (16 sous PSM^(d) et 8 sous isolateur). Un total de 555 prélèvements a été effectué (respectivement 473 et 82 dans les zones de préparation et d'administration des chimiothérapies). Trois échantillons n'ont pas pu être analysés (interférence avec la méthode de dosage). Le taux de contamination global est de 27,5 % (152 échantillons contaminés). Dans les zones de préparation, 28,3 % des prélèvements sont positifs, essentiellement à l'intérieur des enceintes (32,7 %). La face externe des gants de manipulation et les préparations sont contaminées dans 63,9 % et 20,0 % des cas. En revanche, aucune trace de 5FU n'est retrouvée à l'intérieur des manchettes et des gants en néoprène d'isolateur, côté manipulateur. La proportion d'échantillons positifs est plus élevée pour les 6 établissements dans lesquels la préparation s'effectue hors responsabilité pharmaceutique : 48,1 % versus 34,4 % (préparation sous isolateur sous responsabilité pharmaceutique) et 21,9 % (préparation sous PSM sous responsabilité pharmaceutique). Dans les zones d'administration, le taux de positivité est de 23,2 %. Les gants du personnel infirmier, en charge du branchement et du débranchement des perfusions, sont contaminés dans 1 cas sur 2.

Cette étude montre que le taux de contamination des établissements de santé reste élevé et confirme l'intérêt de centraliser l'activité de préparation sous responsabilité du pharmacien, comme demandé dans le cadre du décret relatif au Contrat de Bon Usage. Les résultats obtenus dans les unités de soins sont à notre connaissance, les premiers à être présentés en France. Ceux-ci nécessitent néanmoins d'être confirmés par la mise en œuvre d'un projet de plus grande ampleur au niveau des zones d'administration des chimiothérapies.

Ce travail a permis d'effectuer un état des lieux de la contamination des établissements de santé Rhône-Alpins et devrait aider les professionnels de santé à modifier leurs procédures de manipulation des chimiothérapies anticancéreuses. Il démontre la nécessité de mise en œuvre annuelle de ce type de contrôles afin d'améliorer la qualité des pratiques. Ouvert en avril 2007, le laboratoire ONCORA propose désormais ses services à l'ensemble des structures souhaitant évaluer et optimiser leurs procédures de manipulation.

LE PAD EN PREMIERE LIGNE DANS LE TRAITEMENT DU MYELOME MULTIPLE

B. HEBERT¹, M. MACRO², S. CHEZE², H. JOHNSON², C. OLLIVIER¹.

¹Pharmacie ²Service Hématologie Clinique CHU CLEMENCEAU Avenue Georges Clémenceau, 14000 CAEN.

Introduction : Le Velcade[®], inhibiteur réversible du protéasome, a obtenu l'AMM pour le traitement du myélome multiple (MM) réfractaire ou en rechute. Oakervee et al ont utilisé le PAD (Velcade-Doxorubicine-Dexaméthasone) en traitement (ttt) de 1ère ligne du MM. Leurs résultats en terme de RP et de RC ont incité l'équipe du service d'Hématologie Clinique à remplacer le VAD, traitement de référence (Vincristine-Doxorubicine-Dexaméthasone) par le PAD en traitement d'induction avant autogreffe. Cette indication du Velcade[®], ne pouvant être classé ni en groupe 1, ni en groupe 2 du Référentiel de Bon Usage (RBU), justifiait une évaluation des prescriptions et des résultats.

Matériel et méthode : L'étude rétrospective de tous les dossiers des patients d'âge ≤ 65 ans atteints de MM a permis de recueillir au diagnostic (dg) les données patient (âge et sexe) et les données biologiques caractérisant le MM : calcémie, taux d'infiltration plasmocytaire, taux de plaquettes et d'hémoglobine, quantification de l'albuminémie et de la κ 2-microglobuline (score ISS), stade de Durie et Salmon (DS), quantification du pic et détermination de l'isotype de l'Ig monoclonale, hyper-expression de la cycline D1, anomalies cytogénétiques de mauvais pronostic [hypodiploïdie, del 13q, del 17, t(4;14)]. Suite au ttt par PAD ont été notées la tolérance et la réponse, mesurée selon les critères de Bladé.

Résultats : 10 patients [âge médian 48.5(42-66), 5F, 5H] ont été inclus au moment du diagnostic entre février 06 et mars 07 : 2MM à chaînes légères, 1MM IgD $\square\square\square$ 4MM \square IgG $\square\square$ et 3MM IgG \square . La majorité des patients présentait des critères de mauvais pronostic : ISS à III : n=5, stade III DS : n=8, del 13 : n=3, t(4;14) : n=1, del 17p n=1, hypodiploïdie: n=3. 3 patients présentaient une hyper-expression de la cycline D1. 7 patients ont reçu 3 PAD et 3 ont reçu 4 PAD du fait d'une réponse très lente (n=1) ou suite à l'échec du recueil des cellules souches (RCS) (n=2). La tolérance au Velcade[®] a été bonne. Ont été relevées 1 neuropathie périphérique et 2 neutropénies fébriles, qui ont nécessité une suppression du J8 et/ou du J11 de la cure . Après induction, sur les 8 patients en RP et les 2 patients en TBRP, 9 patients ont été autogreffés. 1 patient n'a pu être autogreffé car le RCS a échoué 3 fois. Après autogreffe, le délai d'obtention de la réponse varie de 1 mois à 6 mois avec 1 RC, 5 TBRP et 3 RP.

Discussion/Conclusion : La tolérance au PAD s'est avérée bonne, mais dans cette petite série, nos résultats ne confirment pas ceux de l'équipe d'Oakervee en terme de réponse après induction et ne nous permettent pas de conclure sur l'intérêt du PAD en première ligne dans le cadre du RBU.

Seuls les résultats d'un essai randomisé incluant un plus grand nombre de patients auraient pu être comparés à ceux de l'association Velcade-Dex, d'utilisation plus simple et d'efficacité supérieure au VAD (Kos-juin 2007).

ASEPSIE DE LA MANIPULATION : EVALUATION DES CONNAISSANCES THEORIQUES DES PREPARATEURS EN PHARMACIE AU SEIN D'UNE UNITE DE PREPARATION CENTRALISEE DES CHIMIOETHERAPIES ANTICANCEREUSES

M. Hellot¹, L. Delbecq¹, R. Girard², C. Planus¹, V. Schwiertz¹, C. Bonnevey¹, J. Doucet¹, C. Rioufol¹

¹Unité de Pharmacie clinique Oncologique, ²Service d'Hygiène et Epidémiologie, Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, 69495 PIERRE BENITE

Introduction : La formation initiale et continue des préparateurs en pharmacie fait partie de la démarche qualité dans laquelle s'est engagée notre Unité de Préparation Centralisée des Chimiothérapie Anticancéreuses (> 21 000 préparations/an). Cette formation concerne tous les aspects de la préparation en Zone d'Atmosphère Contrôlée, sur les plans théoriques et pratiques. L'objectif de cette étude consiste à évaluer la formation théorique, en mesurant le niveau de connaissances des préparateurs concernant l'asepsie de la manipulation.

Matériel et méthode : A partir du Manuel d'Assurance Qualité de l'unité et des données de la littérature orientée sur les préparations stériles, les étapes à risque microbiologique pour la préparation sont identifiées. Un questionnaire d'évaluation est construit à partir des 3 étapes critiques ciblées : l'habillage (6 questions), la manipulation (8 questions) et l'entretien et le fonctionnement du matériel (6 questions). Ce questionnaire est soumis à 10 préparateurs ayant bénéficié de la formation.

Résultats : Une note est attribuée à chacune des étapes prédéfinies. Les connaissances théoriques concernant la manipulation et l'habillage sont maîtrisées (respectivement $7,1/10 \pm 2$ et $7,6/10 \pm 1,5$). L'entretien du matériel et son fonctionnement ($5,8/10 \pm 1,7$) sont considérés comme acquis.

Les erreurs relevées concernent : 1/ la fréquence de changement des gants (insuffisant), 2/ la qualité du séchage des mains, 3/ le périmètre autorisé de déplacement une fois la tenue revêtue et 4/ une méconnaissance des propriétés bactériologiques et physico-chimiques des produits utilisés pour la décontamination quotidienne des hottes.

Discussion/Conclusion : Le niveau de connaissances théoriques des préparateurs concernant l'asepsie de la manipulation est jugé satisfaisant. Cette évaluation devra être renouvelée périodiquement (1 fois/an et à chaque recrutement de nouveau préparateur) afin d'estimer son impact et celui des actions correctrices mises en place. Cette évaluation a été jugée très positive par les préparateurs en leur permettant une prise de conscience de la non adéquation entre la pratique et la théorie pourtant maîtrisée. Un audit de pratique devra compléter cette évaluation.

Ce type d'étude pourra être déclinée selon d'autres thèmes comme l'évaluation des risques toxiques des agents anticancéreux, leurs propriétés pharmacologiques ...

**PRESCRIPTIONS D'ANTICANCEREUX PAR DES MEDECINS NON SPECIALISES EN ONCOLOGIE :
ETUDE PROSPECTIVE DES RISQUES POUR LE CIRCUIT SECURISE DES CHIMIOETHERAPIES**

V.Korb, F.Benizri, C. Khalfh, P.Prognon, B.Bonan

Service de Pharmacie – Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP) – 20 rue Leblanc 75908 PARIS Cedex 15

Introduction : Dans le cadre du contrat de bon usage, le circuit des anticancéreux (AK) est sécurisé de la prescription à l'administration, et leur préparation est centralisée à la pharmacie. Tous les services du pôle cancérologie disposent du logiciel CHIMIO®. Un nombre croissant de médecins non spécialisés en oncologie rédigent des prescriptions non informatisées d'AK. L'objectif de notre travail a été d'identifier les risques inhérents à ces prescriptions non informatisées afin de prévenir les éventuelles non-conformités (NC) sur le circuit sécurisé des médicaments qui entraîneraient une sécurité moindre pour le patient. **Matériel et méthodes :** Une étude prospective sur 6 mois (janvier à juin 2007), des prescriptions d'AK par des médecins non spécialisés en oncologie a permis d'en mesurer l'ampleur en terme de volume, de recenser l'ensemble des prescripteurs, les indications et les AK prescrits. A partir de cette étude, un diagramme de causes à effet (Ishikawa) a été conçu afin de détecter les étapes à l'origine de NC sur ce circuit. **Résultats :** En 6 mois, 13 services cliniques non spécialisés en oncologie ont prescrit des AK ce qui représente l'inclusion de 63 patients dans des protocoles de chimiothérapie. 18 patients ont nécessité la création de nouveaux protocoles d'AK car ils ne figuraient pas dans le thésaurus du Comité des Chimiothérapies local. Pendant la période étudiée, ces préparations n'ont représenté que 0,6% de la production totale, mais 4,9% du total des patients traités par AK. Dans 84% des cas la prescription a été réalisée par un médecin ne possédant pas d'agrément en oncologie (DES/DESC). Pour la majorité des prescriptions (80%) le pharmacien été contraint de les retranscrire dans CHIMIO®. 1% de ces AK ont été demandés en garde puis réalisés par l'interne en pharmacie. **Discussion/conclusion :** Le personnel médical et non médical des services cliniques d'oncologie et de la pharmacie est parfaitement formé aux risques inhérents à l'utilisation des AK. En conséquence, toute prescription émanant d'un service clinique non spécialisé en oncologie représente un risque potentiel pour l'organisation du circuit et la sécurité du patient. Cette étude met en valeur l'évolutivité des utilisations thérapeutiques des AK qui dépassent de plus en plus le cadre des seules indications en oncologie. En conclusion, ce travail souligne le rôle central joué par le pharmacien dans la transmission des informations entre les différents acteurs de ces services non habitués aux AK et l'unité de production. Ce rôle pivot amène le pharmacien à accumuler plusieurs fonctions (prescription informatique, validation, préparation,...) et donc le conduit, paradoxalement, à compromettre la qualité du circuit sécurisé des AK. En perspective, en collaboration avec les médecins et les cadres des services cliniques, les points critiques à l'origine de NC, révélés par les diagrammes d'Ishikawa vont faire l'objet d'une cotation par la méthode AMDEC afin de hiérarchiser les actions d'amélioration à conduire sur le processus dans son entier, de la prescription à l'administration.

INTERETS DE L'UTILISATION D'UNE POMPE AUTOMATISEE AU SEIN D'UNE URCC.

LABROSSE Hélène, FERNANDEZ Camillo, LATOUR Jean François, FAVIER Bertrand.

Centre Léon Bérard, 28 rue Laënnec, 69 373 LYON cedex 08

L'automate Repeater[®] commercialisé par la société Baxa permet notamment de reconstituer en série des médicaments en poudre ou en lyophilisats. La gemcitabine (Gemzar[®]) et le cyclophosphamide (Endoxan[®]) sont deux médicaments cytotoxiques présentés respectivement en lyophilisats et en poudre pour préparation injectable. La reconstitution de ces produits nécessite l'ajout de NaCl 0.9% : 49 ml pour la gemcitabine 1000 mg et 50 ml pour le cyclophosphamide 1000 mg. Les solutions ainsi préparées sont utilisées dans les 5 jours suivant leur reconstitution pour le cyclophosphamide¹ et 7 jours pour la gemcitabine².

L'objectif de ce travail est d'estimer le gain de temps manipulateurs lors de la reconstitution en série de flacons de cytotoxiques par rapport à une méthode manuelle.

Matériel et méthodes : Quatre manipulateurs ont été chronométrés lors de la reconstitution de flacons de Gemzar[®] et d'Endoxan[®] faite soit à l'aide de la pompe Baxa soit manuellement.

Résultats - Discussion: Pour le Gemzar[®], la durée moyenne de reconstitution de façon manuelle pour 18 flacons est de 18 minutes 00 sec versus 14 min 22 sec en utilisant la pompe, soit un différentiel de 25.3%.

Pour la reconstitution de 10 flacons d'Endoxan[®], le temps moyen nécessaire manuellement est de 11 min 19 sec versus 6 min 18 sec avec l'aide de la pompe soit un différentiel de 79.6%. La différence entre ces deux pourcentages est due au fait que pour le Gemzar[®], l'opérateur utilise une vitesse de distribution de soluté de dissolution inférieure à celle utilisée pour l'Endoxan[®] afin d'éviter la formation d'une émulsion.

Conclusion : L'utilisation de la pompe Baxa permet un gain de temps non négligeable lors de la reconstitution en série de flacons de lyophilisats, ce qui permet ainsi une meilleure organisation du travail, une amélioration des conditions de travail lors de la reconstitution en série de flacons et une augmentation de la productivité.

¹: Trissel L. Handbook on injectable drugs .13th Edition. 2005; 411-418.

²: Xu Q, Zhang Y. Physical and chemical stability of gemcitabine hydrochloride solutions. J Am Pharm Assoc. 1999; 39: 509-13.

Mots clés: reconstitution en série, pompe automatisée, productivité

DELAI DE MISE A DISPOSITION DES PREPARATIONS CYTOTOXIQUES AUPRES DES SERVICES DE SOINS : OBJECTIF QUALITE ATTEINT ?

M. Lafaurie, C. Fontenoy, M. Menanteau, P. Thomaré

UPCO – CHU NANTES 1 place A. Ricordeau 44093 Nantes cedex 1

Introduction : L'Unité de Pharmacie Clinique Oncologique (UPCO), certifiée ISO 9001 : 2000, assure, depuis 10 ans, la préparation centralisée d'environ 20 000 chimiothérapies injectables annuelles au CHU de Nantes dont 50% pour les lits d'hôpitaux de jour (HDJ). L'isotechnie à flux tendu génère un délai incompressible de stérilisation des produits de 24 minutes. Afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique des patients accueillis en HDJ, une planification en amont du processus de préparation a été instaurée. De plus la libération des préparations concernées est accélérée par l'utilisation de Double Porte de Transfert Etanche (DPTE®). Un des indicateurs du processus de dispensation de l'unité a pour objectif cible le respect d'un délai de mise à disposition inférieur à 1h30, après validation médicale, pour les unités d'HDJ. Ce travail rapporte la mesure de cet indicateur pour l'unité d'HDJ d'hématologie (25% de l'activité globale de l'UPCO).

Matériel et méthodes : Durant 10 semaines, 390 préparations ont été analysées. Les horaires d'impressions des plans de préparation (après analyse pharmaceutique) et les horaires de mise à disposition de ces dernières ont été systématiquement relevés. Le délai de mise à disposition des préparations est calculé en soustrayant ces données. Dans le cas d'une polychimiothérapie, seule la première préparation à administrer est prise en considération. De surcroît, un focus est porté sur les molécules suivantes : le rituximab (dont la perfusion est longue et pour lequel le service souhaite une délivrance rapide de la préparation) et le bortézomib qui, a contrario, est administré seul en IVD.

Résultats : 98% (extrêmes : 95 à 100%) des préparations sont mises à disposition en moins de 1 h 30, dont 68% en moyenne (50% à 80% selon les semaines) en moins de 45 minutes. Le délai moyen est de 37 minutes [2 min-1h52]. Lors des semaines 22 et 27, 4 préparations ont été distribuées en plus de 1h30 ; 3 d'entre elles n'ayant pas pu faire l'objet d'une planification du processus de fabrication puisque l'hospitalisation n'était pas programmée.

Discussion/conclusion : Les résultats de cette évaluation sont satisfaisants puisque la majorité des préparations sont délivrées en moins de 45 minutes ; Néanmoins 100% des préparations ne sont pas délivrées en moins de 1 h 30. L'augmentation du nombre de DPTE® disponibles associée à une modification des pratiques de libération des préparations devrait permettre d'optimiser celle-ci et d'atteindre ainsi pleinement l'objectif fixé voire de l'améliorer. Cette évaluation sera présentée, dans le cadre de notre écoute client, à la cellule qualité du pôle de cancérologie.

PRESCRIPTIONS D'ANTICANCEREUX ET NIVEAUX DE PERTINENCE DANS UN HOPITAL DE 500 LITS D'UN CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

B. Lahille, S. Pedeboscq, C. D'Artigue, J.P. Pometan

Service pharmacie, Hôpital Saint-André, 1 rue J. Burguet, 33075 Bordeaux cedex

Introduction : Dans le cadre du bon usage des médicaments, nous avons recensé toutes les prescriptions d'anticancéreux onéreux, afin d'évaluer leur niveau de pertinence.

Matériel et méthodes : Recueil rétrospectif de toute nouvelle inclusion de patient dans un protocole comprenant des anticancéreux onéreux entre le 1^{er} juillet et le 31 août 2007. A partir de la prescription informatisée du logiciel CHIMIO[®], nous avons créé un fichier où figurent pour chaque anticancéreux sa DCI et le protocole de chimiothérapie, les informations concernant le patient et le niveau de pertinence de l'indication. Les 3 niveaux de pertinence sont issus du référentiel INCA ou à défaut du contrat de bon usage rédigé par le CHU.

Résultats : L'enquête concerne 12 anticancéreux onéreux et 39 protocoles de chimiothérapie, pour un total de 148 inclusions et 122 patients. Indications de niveau 1 : 82 patients (67.2 %), 103 inclusions (69.6 %) ; indications de niveau 2 : 33 patients (27 %), 38 inclusions (25.7 %) ; indications de niveau 3 : 7 patients (5.8 %), 7 inclusions (4.7 %).

Discussion/conclusion : Les indications de niveaux 1 et 2 représentent plus de 95 % des inclusions dans des protocoles à base d'anticancéreux onéreux. Les inclusions du groupe 2 concernent à 59 % le digestif, 12.8 % la cancérologie thoracique, 10.2 % l'hématologie, 7.7 % la localisation rénale, 7.7 % la gynécologie et 2.6 % l'ORL.

Le groupe 3 (4.7 % d'inclusions) concerne 7 patients dont 4 pour un cancer digestif, 2 pour un mélanome et 1 patient pour un cancer primitif inconnu. Le paclitaxel et l'oxaliplatine sont les D.C.I. les plus fréquemment prescrites en dehors des indications de l'AMM : 46 % des inclusions du groupe 2 et 57.2 % du groupe 3. L'oxaliplatine est prescrite uniquement dans des localisations digestives, quelque soit le groupe de pertinence (2 ou 3). Les prescriptions du paclitaxel dans le groupe 2 concernent les sphères thoracique, gynécologique et ORL, celles du groupe 3 la dermatologie : cette utilisation du paclitaxel dans le mélanome fait suite à un essai clinique auquel ont participé les dermatologues du centre hospitalier et qui intégrait le paclitaxel dans le protocole du bras de référence.

A la suite de cette enquête, une discussion a été établie avec les cliniciens afin de réévaluer la pertinence ainsi que le rapport coût/efficacité des protocoles du groupe 3.

LE GEMTUZUMAB OZOGAMICIN : EFFICACITE ET TOLERANCE DANS LE TRAITEMENT DES LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES

S. Lalléchére ^α, M. Boulin ^α, A. Locharde ^α, L. Theveniaud ^α, D. Caillot ^β, C. Pernot ^α, M.H. Guignard ^α

α : service pharmacie, β : service hématologie ; CHU Dijon, 2 bd du maréchal de Lattre de Tassigny 21000 DIJON.

Introduction : Le pronostic des patients atteints de leucémies aigues myéloïdes (LAM) réfractaires ou en rechute reste décevant avec les traitements conventionnels. Le gemtuzumab ozogamicin (GO), anticorps monoclonal anti-CD33, représente une option thérapeutique intéressante dans cette indication. Il est commercialisé aux Etats-Unis en monothérapie pour les patients de plus de 60 ans atteints de LAM en rechute et peut être obtenu en France sous ATU nominative. L'objectif de notre travail est de dresser un bilan précoce de son efficacité et de sa tolérance après trente mois d'utilisation dans le service d'hématologie de notre établissement.

Matériel et méthodes : Une étude rétrospective est réalisée à compter de la date d'obtention de la première ATU (septembre 2003) et jusqu'au 30 juin 2006. Les données extraites des dossiers médicaux sont l'âge, le contexte clinique, le schéma thérapeutique, la réponse (selon les critères du protocole Mylofrance) et la tolérance au GO.

Résultats : Vingt quatre patients âgés de 20 à 76 ans sont inclus, avec un âge médian de 60 ans. 62 % des patients sont traités en monothérapie et 38 % en association à une chimiothérapie. Le taux de réponse complète (RC) globale est de 38 %. 8 % des patients ont obtenu une réponse partielle et 54 % sont en échec. La réponse au traitement est fonction de plusieurs facteurs : - l'âge : le taux de RC est de 50 % chez les moins de 60 ans et 25 % chez les plus âgés, - la durée de première RC : le taux de RC est de 29 % si elle est inférieure à 1 an et de 50 % si elle est supérieure ou égale à 1 an, - le schéma d'administration : le taux de RC est de 33 % en monothérapie et 44 % en association. L'effet indésirable retrouvé chez tous les patients est une myélosuppression. Aucune anomalie sévère du bilan hépatique n'est répertoriée.

Discussion/conclusion : Les caractéristiques de la population étudiée correspondent à celles de la population touchée par les LAM et les résultats observés sont conformes à ceux des études de phase II. Ainsi, malgré un recul clinique insuffisant, ces résultats encouragent à l'utilisation du GO chez des patients plus jeunes et en association à une chimiothérapie. Prochainement, le groupe GOELAMS (Groupe Ouest-Est d'étude des Leucémies Aigues et Maladies du Sang) va initier une étude permettant d'appréhender les posologies optimales d'utilisation du GO, afin d'obtenir le meilleur rapport bénéfice/risque.

TESTS CUTANES ALLERGOLOGIQUES ET ANTICANCEREUX

R. Largeau*, C. Loeuillet*, AM. Roguedas**, G. Larhantec*, V. Cogulet*, N. Mugnier*, N. Borgnis-Desbordes*.

*Pharmacie, ** Service de Dermatologie. CHU Brest, Pharmacie Morvan, 2 av Foch, 29609 Brest Cedex.

Introduction : Des réactions présumées d'hypersensibilité sont rapportées dans la littérature lors de l'administration d'anticancéreux. Certaines sont réellement d'origine allergique mais la plupart sont des pseudo-allergies. En effet, elles résultent des propriétés pharmacologiques des médicaments et ne récidivent pas le plus souvent en modifiant les modalités d'administration. Différents tests cutanés permettent de confirmer ou d'infirmer le caractère allergique de ces manifestations: prick-test, test intradermique (IDR) et test épicutané (patch-test). Dans le cadre des réunions pluridisciplinaires d'allergologie mises en place en 2001 réunissant pharmaciens et dermatologues, il est décidé en 2004, en concertation avec les cancérologues, de réaliser des tests cutanés aux anticancéreux. L'objectif de ce travail est de présenter les résultats obtenus.

Matériel et méthodes : L'étude s'est déroulée entre novembre 2004 et mai 2007. Les tests ont été préparés sous isolateur à la pharmacie de la manière suivante: la dernière dose administrée au patient a été diluée au 1/10^e pour le prick-test, au 1/100^e et au 1/1000^e voire 1/10 000^e pour les IDR. L'utilisation de patch-test n'a pas été retenue en raison de propriétés nécrosantes de plusieurs molécules et du caractère précoce des réactions cliniques. Les tests ont été effectués en dermatologie dans un délai de 3 à 12 semaines après la manifestation clinique.

Résultats : Vingt-neuf tests ont été réalisés chez 25 patients. Les molécules suspectes sont : oxaliplatine (9), carboplatine (5), docétaxel (4), 5FU (3), irinotécan (2), dexrazoxane (1), épirubicine (1), gemcitabine (1), paclitaxel (1), vincristine (1) et cisplatine (1). Deux IDR d'oxaliplatine sont positives. Sur 27 négatifs, 15 traitements sont repris sans incidents, 9 sont arrêtés et 2 patients sont perdus de vue. Pour 1 patient traité par carboplatine, malgré la négativité du test, il a été observé un choc allergique à la reprise du traitement. Une nouvelle enquête allergologique n'a pas pu être réalisée en raison du mauvais état général du patient.

Discussion/conclusion : Un bilan des explorations allergologiques cutanées suite à l'administration d'anticancéreux a été réalisé. Cette série permet de mettre en évidence une faible proportion d'allergie vraie. La confirmation de pseudo-allergie de la majorité des réactions a permis de continuer plusieurs traitements. L'arrêt d'un certain nombre de chimiothérapies malgré la négativité des tests peut s'expliquer par la progression de la maladie, l'existence d'une alternative thérapeutique ou bien une incertitude quant aux résultats de l'exploration.

La négativité d'un test ne permet pas en effet de garantir l'absence d'allergie et nous amène à réfléchir à une amélioration des modalités pratiques de réalisation et de fabrication des tests. En conclusion, il nous semble important de réaliser des tests cutanés dans le cadre d'une suspicion d'hypersensibilité à un anticancéreux. Cependant leur interprétation est délicate et reste indissociable de l'anamnèse et de l'interrogatoire du patient.

ADEQUATION DES PRESCRIPTIONS AVEC UN REFRENTIEL DE BON USAGE. APPLICATION A UN SERVICE D'ONCOLOGIE DIGESTIVE.

E Legras, A Savry, B Pourroy, L Villano et D Braguer.

Service Pharmacie. CHU TIMONE, 264 rue Saint Pierre. 13005 MARSEILLE

Introduction : En application du décret d'avril 2005 portant sur le « bon usage du médicaments », la prescription des médicaments anticancéreux remboursés en sus des GHS (Groupes Homogènes de séjours) doit respecter les recommandations émises par l'Institut National du Cancer (INCa). Le premier référentiel émis en décembre 2006 concerne les molécules utilisées dans la prise en charge des cancers digestifs. Pour chaque médicament, trois catégories de situations sont identifiées : Groupe I=Autorisation de mise sur le marché, Groupe II=Situation temporairement acceptable avec protocole thérapeutique temporaire et groupe III=Situation non acceptable avec rapport bénéfice/risque défavorable. **Matériel et méthodes :** Nous avons analysé les prescriptions de l'unité d'oncologie digestive du CHU TIMONE (12 lits et 2 places d'HDJ) sur le premier semestre 2007 au regard de ce référentiel. Les prescriptions ont été saisies dans une base de données institutionnelle de façon prospective. Ont été renseignés les identifiants patients, les dates de séjours et de cures, les produits hors-GHS administrés, les posologies et les indications. Nous avons assigné celles ci dans les groupes précités ainsi que dans un Groupe IV correspondant aux situations évoquées par le référentiel pour lesquelles l'insuffisance de données ne permet pas l'évaluation du rapport bénéfice/risque. **Résultats :** Au cours de cette période, 88 patients (60 hommes et 28 femmes, âge médian 65ans) ont reçu 501 cures comprenant au moins 1 médicament facturable en sus. Elles se répartissaient comme suit : 83,4% en groupe I, 5,8% en groupe II et 0% en groupe III. 9,2% des cures ont été assignées à notre groupe IV. Ces cures correspondaient à 2 patients traités par Gemcitabine + Oxaliplatine (GEMOX) pour un carcinome hépatocellulaire (CHC), 9 patients par Irinotécan (FOLFIRI simplifié) pour un adénocarcinome (ADK) gastrique ou oesophagien et 4 patients par Oxaliplatine (GEMOX) pour un ADK du pancréas métastatique. Par ailleurs, une patiente a reçu 8 cures de FOLFOX dans le cadre d'un ADK pancréatique métastatique pour lequel aucune autre alternative thérapeutique assignable dans nos groupes prédéfinis n'existait. En effet, en raison d'un problème de iatrogénie majeur lié à la gemcitabine (nécroses digitales), une réunion de concertation pluridisciplinaire associant le centre régional de pharmacovigilance a décidé la mise en place de ce protocole. **Discussion/conclusion :** La majorité des prescriptions rentre dans le cadre du bon usage des médicaments hors-GHS (89,2%, groupes I et II confondus). 15 patients ont bénéficié d'un traitement qui reste, d'après le référentiel INCa, encore à évaluer bien que pour 13 d'entre eux, ces traitements aient été classés antérieurement en groupe II par le référentiel de la commission des pharmaciens de CHU (GEMOX dans l'ADK pancréatique et le CHC ainsi que FOLFIRI simplifié dans l'ADK gastrique avancé). Aucune prescription non acceptable en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable n'avait été réalisée. Ceci peut s'expliquer par la forte implication du service dans les protocoles de recherche clinique (21 essais ouverts) permettant de traiter les patients hors cadre des recommandations.

MISE EN PLACE D'UN CONTROLE QUALITATIF ET QUANTITATIF EN TEMPS REEL DES PREPARATIONS DE CHIMIOETHERAPIES

B. Lelièvre⁽¹⁾, C. Devys⁽¹⁾, M. Laurent⁽²⁾, M. Daouphars⁽²⁾, F. Basuyau⁽²⁾, P. Leynia de la Jarrige⁽¹⁾

⁽¹⁾ Centre Paul Papin, 2 rue Moll, 49933 Angers cedex 9 (France)

⁽²⁾ Centre Henri Becquerel, 1 rue d'Amiens, 76038 Rouen cedex (France)

Introduction : Le dosage du médicament dans les préparations d'anticancéreux avant leur administration au patient constitue un point critique dans la chaîne de fabrication. Nous recherchons une méthode permettant l'analyse qualitative et quantitative des préparations ainsi que la vérification de l'identité du solvant. La technique doit être rapide, simple, reproductible et d'un coût acceptable. Nous retenons une technique de spectrométrie UV-visible et IR : Multispec, développée par Microdom®.

Matériel et méthodes : Pour procéder à la mise au point de la méthode d'analyse, des gammes qualitatives et quantitatives sont constituées, et ce, dans deux solvants : NaCl 0,9 % et glucose 5 %. Les performances de l'appareil sont testées : répétabilité, reproductibilité et sensibilité. Une analyse des facteurs extrinsèques de variabilité est effectuée (variabilité du remplissage des poches de solvant et de la concentration de la solution mère d'anticancéreux, qualité des prélèvements...).

Résultats : Les résultats obtenus sont conformes à nos exigences. Actuellement, notre bibliothèque de spectres répertorie 35 molécules. Au vu des résultats obtenus sur l'ensemble des échantillons (reproductibilité de 99.30 %, répétabilité de 98.97 %) additionnés aux facteurs extrinsèques de variabilité identifiés, nous fixons le seuil d'acceptabilité à 10%. L'analyse rétrospective réalisée depuis le 01/08/07 (plus de 1000 échantillons) ouvre la perspective du dosage en routine de 8 molécules, avec un temps d'analyse moyen de 75 s/échantillon. Le coût d'une analyse est estimée à 3 € / échantillon en tenant compte du temps personnel nécessaire (2 mn / échantillon) et d'un amortissement sur 4 ans.

Discussion/conclusion : Nous poursuivons la mise au point pour le passage en routine des autres molécules. En parallèle, nous développons notre système d'assurance qualité. A court terme, l'interfaçage du logiciel de prescriptions de chimiothérapie avec celui du Multispec® permettra de rendre des résultats en temps réel, avant libération de lot, et ce, sans retarder l'administration au patient.

EVALUATION DES PRATIQUES DE PRESCRIPTION DU TRASTUZUMAB DANS LE CADRE DU CONTRAT DE BON USAGE

S. Mariescu, C. Lemaignier-Nueffer, M. Ancel, D. Roncalez

Pôle Pharmacie- Stérilisation – Hôpitaux Civils de Colmar – 68024 Colmar cedex

Le trastuzumab (Herceptin®) est un anticorps monoclonal innovant indiqué dans le cancer du sein (CS) avec surexpression du récepteur HER2. Il est inscrit sur la liste des produits et prestations remboursés en sus des groupes homogènes de séjour (GHS). Il était pressenti pour être l'une des trois molécules anticancéreuses faisant l'objet d'une surveillance particulière dans le cadre du contrat de bon usage (CBU). C'est pourquoi nous avons réalisé une description des prescriptions de trastuzumab et une évaluation de leur conformité aux référentiels en vigueur.

Nous avons mené une enquête rétrospective portant sur l'ensemble des prescriptions de trastuzumab aux Hôpitaux Civils de Colmar (HCC) en 2006. Les informations recueillies concernaient les caractéristiques des patientes, de leur cancer et de leurs traitements. Les pratiques d'utilisation du trastuzumab ont été confrontées au référentiel opposable en vigueur, celui de l'OMEDIT d'Alsace.

Soixante sept traitements d'Herceptin® ont été prescrit pour 45 patientes dont la moyenne d'âge était de 57 ans [36-78]. Parmi elles, 33% présentaient un cancer du sein métastatique (M+). Le trastuzumab était prescrit en monothérapie dans 49% des cas (33 prescriptions sur 67). Les principales molécules prescrites en association au trastuzumab étaient la capécitabine (32%), le docétaxel (29%), la vinorelbine (15%), le paclitaxel (6%), la gemcitabine (3%) et l'association capécitabine + le docétaxel (15%). Le trastuzumab était prescrit en 1^{ère} ligne dans 28,4% des cas (19 prescriptions sur 67), en 2^{ème} ligne dans 38,8% des cas (26 prescriptions sur 67) et en 3^{ème} ligne dans 32,8% des cas (22 prescriptions sur 67). Les prescriptions de trastuzumab appartenaient, pour 59,7% (40/67) au groupe I, 37,3% (25/67) au groupe II et 3% (2/67) au groupe III.

La place du trastuzumab au sein de l'arsenal thérapeutique est variée. Les molécules cytotoxiques qui lui sont associées sont très diverses. Son utilisation, aux HCC, dans le CS respecte les recommandations du référentiel de bon usage dans 97% des cas. Les deux prescriptions (3%) hors référentiel correspondaient à des traitements adjuvants de CS non métastatiques et de mauvais pronostic (tumeur de grande taille et à haut risque de récurrence). Ces patientes n'étaient pas éligibles à une chimiothérapie conventionnelle, comportant une anthracycline ou un taxane, du fait du contexte clinique et de leur âge avancé.

Cette évaluation est un premier état des lieux qui a permis au service pharmaceutique d'engager, en collaboration avec les cliniciens, une démarche d'autoévaluation des prescriptions de trastuzumab qu'il sera nécessaire d'étendre à l'ensemble des anticancéreux hors GHS.

**IMPACT ORGANISATIONNEL ET ECONOMIQUE DE LA PRISE EN CHARGE DE LA PREPARATION
DES ANTICORPS MONOCLONAUX PAR LA PHARMACIE**

C. Lemarignier-Nueffer, M. Ancel, D. Roncalez

Pôle Pharmacie-Stérilisation – Hôpitaux Civils de Colmar – 68024 Colmar Cedex.

Notre Unité de Préparation Centralisée des Cytotoxiques (UPCC) va déménager début 2008. Dès lors, il est prévu qu'elle prenne en charge la préparation des anticorps monoclonaux (Ac Mx) grâce à l'acquisition d'un isolateur dédié. Nous avons souhaité évaluer l'impact organisationnel et économique de cette nouvelle activité.

Le recueil du nombre et du type (molécule, dose prescrite, dose dispensée) de dispensation d'Ac Mx par jour a été réalisé de manière prospective durant le mois d'août 2007. L'évaluation de l'éventuelle économie réalisée par la centralisation de ces préparations était basée sur les durées de stabilité des solutions : 48 heures pour le trastuzumab et 5 jours pour les autres molécules (sous réserve du non remplissage sous atmosphère azotée).

Durant le mois d'août 2007, 113 dispensations d'Ac Mx ont été réalisées. Elles concernaient 7 unités de soins et 5 molécules : trastuzumab (24,8%), rituximab (23,9%), bevacizumab (21,2%), alemtuzumab (16,8%) et cetuximab (13,3%). Dix dispensations concernaient des Ac Mx en essais cliniques fournis par les promoteurs, sur lesquels aucune économie n'est possible. Le nombre de dispensation et donc de préparation potentielle a varié de 1 à 11 par jour (médiane = 4, moyenne = 4,7). Les doses excédentaires dispensées correspondaient à 932€. Compte tenu de leur stabilité, la centralisation de la préparation de ces Ac Mx aurait permis d'économiser 491€. Cinq dispensations n'ont pas été administrées et nous ont été retournées soit une perte 7 401€ en cas de préparation.

La prise en charge, par l'équipe de l'UPCC, de la préparation des Ac Mx va engendrer un surcroît d'activité de 11% en moyenne. Cette enquête nous a permis de cibler les deux principaux problèmes organisationnels liés à cette nouvelle activité : une très grande variabilité du nombre et du type de préparation d'Ac Mx ainsi que la gestion des annulations de traitement. L'économie dégagée calculée est sous estimée en raison d'une mauvaise répartition des traitements dans la semaine, la prescription fréquente de doses arrondies au flacon près.

Pour faciliter la mise en oeuvre pratique de cette activité et optimiser les économies, nous allons proposer aux services de soins d'essayer de regrouper les patients par type d'Ac Mx prescrit, de donner des « feux verts » cliniques et non plus uniquement biologiques, de prescrire des doses plus proches des doses théoriques.

Cette nouvelle activité verra probablement son importance croître rapidement en raison des extensions d'AMM à venir de ces thérapeutiques ciblées. La prise en charge, par la pharmacie, de la préparation des Ac Mx s'inscrit dans le cadre de la sécurisation du circuit du médicament et du contrat de bon usage des molécules financées en sus des groupes homogènes de séjour.

ANALYSE DES PRESCRIPTIONS DE MEDICAMENTS REMBOURSABLES EN SUS DES GROUPES HOMOGENES DE SEJOUR D'UN SERVICE D'ONCOLOGIE MEDICALE

A.Lemoine, J. Boudjarane, B. Pourroy, L. Villano, D. Braguer

Service Pharmacie. CHU TIMONE, 264 rue Saint Pierre. 13005 MARSEILLE

Introduction : Conformément au décret « de bon usage », la prescription des médicaments anticancéreux remboursés en sus des GHS (Groupes Homogènes de séjours) doit être conforme aux recommandations des autorités de santé. En juin 2007, le seul référentiel opposable en cancérologie concernait les affections digestives. Pour les autres pathologies cancéreuses, le « groupe innovations » de la commission des Pharmaciens de CHU avait rédigé des fiches de bon usage avec la classification suivante : Groupe 1=indications reconnues (AMM et protocoles reconnus par les tutelles), Groupe 2=indications scientifiquement validées et indications sur justification spécifique et Groupe III=indications non validées. **Matériel et méthodes :** Nous avons analysé ici les prescriptions du service d'Oncologie Médicale du CHU TIMONE (30 lits et 12 places d'HDJ) entre le 01/04/07 et le 30/06/07. Les prescriptions ont été saisies dans une base de données institutionnelle de façon prospective. Ont été renseignés les identifiants patients, les dates de séjours et de cures, les produits hors-GHS administrés, les posologies et les indications. Nous avons assigné les cures en suivant la classification ci-dessus puis analysé les prescriptions des groupes 2 et 3. **Résultats :** Au cours des 3 mois étudiés, 225 patients (122 femmes et 103 hommes, âge médian 63 ans) ont reçu 760 cures comprenant au moins 1 médicament remboursable en sus, dont 67,3% classées dans le groupe 1. 235 cures ont été classées dans le groupe 2, dont 29 sur justification spécifique. Sur ces 29 cures, les 2 localisations majoritairement rencontrées étaient la sphère ORL (7 patients) et la prostate (3 patients). La gemcitabine et la vinorelbine étaient utilisées en ORL et l'oxaliplatine dans les localisations prostatiques. Seules 15 cures (1,9%) relevaient du groupe 3 et concernaient 6 patients en n^{ième} ligne de traitement, demandeurs d'une chimiothérapie mais pour lesquels il n'existait plus aucune alternative thérapeutique évaluée. **Discussion/conclusion :** Avec les recommandations de la commission des Pharmaciens de CHU, près de 7 prescriptions sur 10 étaient des indications reconnues. L'emploi de médicaments dans des indications du groupe 3 était éthiquement acceptable. L'utilisation des molécules des cures du groupe 2, notamment vinorelbine, gemcitabine et oxaliplatine, était scientifiquement validée pour les indications non référencées dans les fiches de bon usage des pharmaciens de CHU (au moins 1 publication internationale avec comité de lecture). Il serait souhaitable que les prochains référentiels, actuellement en cours de rédaction, incluent les protocoles scientifiquement justifiés actuellement utilisés dans les services d'Oncologie. La prise en compte de ceux ci, dans le cadre de Protocoles Thérapeutiques Temporaires, permettrait une prise en charge évaluable des patients actuellement traités. En effet, la parution du premier référentiel de l'Institut National du Cancer sur le digestif avait modifié légèrement l'intitulé des groupes et l'assignation des indications dans ceux-ci, modifiant possiblement les prises en charge thérapeutiques.

MODALITES D'UTILISATION DU RITUXIMAB DANS LE TRAITEMENT DU SYNDROME LYMPHOPROLIFERATIF APRES ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES PERIPHERIQUES

¹R Santucci, ¹D Levêque, ²B Lioure, ²K Bilger, ²R Herbrecht, ¹L Beretz

¹Pharmacie-Pharmacologie et ²Oncologie-Hématologie, Hôpital Hautepierre, avenue Molière, 67000 Strasbourg.....

Introduction : Le syndrome lymphoprolifératif (SLP) est une complication rare, hétérogène, souvent fatale survenant chez environ 1% des patients allogreffés en hématologie. Il est généralement associé à une infection au virus d'Epstein-Barr (EBV). Il n'existe pas de traitement admis pour les SLP. Le but de notre étude était d'évaluer, rétrospectivement, l'utilisation du rituximab dans la prise en charge d'un SLP après une allogreffe de cellules souches périphériques.

Patients et méthodes : Nous avons effectué une étude des dossiers cliniques de six patients masculins (âge moyen 47 ans, âges extrêmes 33-63ans au moment de la greffe) hospitalisés entre 2003 et 2006. Les patients présentaient au moment de l'allogreffe une leucémie myéloïde chronique acutisée (n=1), une leucémie aiguë myéloblastique (n=1), une leucémie lymphoïde chronique (n=1), une maladie de Waldenström (n=1), un cancer du rein avec envahissement médullaire (n=1) et une leucémie aiguë myéloblastique associée à une leucémie lymphoïde chronique (n=1). Trois patients avaient développé une maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) avant l'apparition du SLP.

Résultats : Le premier patient a développé un lymphome 3 ans après la greffe, précédé par une élévation de la charge virale (non traitée) entre les 3 et 16 mois post greffe. Le patient a reçu 12 injections de rituximab sur 8 mois, sans réponse objective, mais demeurait vivant 15 mois après le début du traitement. Trois patients présentant un SLP ont été traités par cidofovir et rituximab (4 injections hebdomadaires) pendant l'augmentation de la charge virale, soit 85 ± 32 jours en moyenne après l'allogreffe et 22 ± 4 jours après le début de l'élévation. Pour deux patients, l'EBV est devenu indétectable dans le sang, en moyenne, 17 jours après le début du traitement. Au niveau ganglionnaire, ils ont eu une réponse complète survenant 17 jours (5-29) après le début du rituximab. Un répondeur était vivant 10 mois après l'initiation du traitement. Deux patients sont décédés, un répondeur suite à la 2^{ème} réactivation de l'EBV et à une GVHD 8 mois plus tard et le non répondeur après la première semaine de traitement dû à la GVHD également. Parmi les deux derniers patients, un présentait une faible masse ganglionnaire 13 mois après son allogreffe sans élévation de l'EBV, qui a disparu après la première injection de rituximab. Il est décédé d'un choc septique 9 mois plus tard. Le dernier patient présentait une élévation de la charge de l'EBV sans signes cliniques de SLP. La charge virale est devenue indétectable 6 jours après la première administration de rituximab. Le patient est décédé 3 jours plus tard d'une hémorragie cérébrale. Le rituximab a été bien toléré chez les 6 patients.

Conclusion : Le rituximab a été utilisé à titre curatif chez 5 patients atteints d'un syndrome lymphoprolifératif, entraînant 4 réponses rapides avec une survie supérieure à 8 mois pour trois d'entre eux. Un patient a reçu le rituximab à titre préventif. Les 4 décès n'étaient pas liés au syndrome lymphoprolifératif.

UTILISATION DU RITUXIMAB EN 2006 AU CHU DE MONTPELLIER

A.Lhuillier, I. Soulairol, D. Rosant, M.C. Douet, L. Vergely

Unité Centrale de Préparation des Cytotoxiques, Pharmacie Euromédecine, Hôpital Arnaud de Villeneuve,
371, Av. du doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier cedex 5

Introduction : Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 dirigé contre les lymphocytes B. C'est un médicament innovant dans de nombreuses pathologies hématologiques et auto-immunes, mais onéreux et son remboursement aux hôpitaux est soumis au respect d'un contrat de bon usage.

Matériel et méthodes : Une analyse rétrospective des prescriptions de rituximab de l'année 2006 a été réalisée avec un classement des indications en quatre groupes : indications de l'AMM (groupe I), indications temporairement acceptables (groupe II), indications non acceptables (groupe III) et situations hors AMM dont le rapport bénéfice/risque n'est pas évaluable. L'ensemble des patients, ayant reçu au moins une injection de rituximab en 2006, ont été étudiés.

Résultats : La consommation globale du rituximab pour l'année 2006 a représenté un coût de 2,6 millions d'euros, avec une augmentation de 33% par rapport à l'année 2005. Les 335 patients traités se répartissent ainsi :

ceux traités pour des pathologies hématologiques (220) dont 77% de lymphomes avec essentiellement des lymphomes B à grandes cellules et des lymphomes folliculaires (groupe I) ; on retrouve également des indications du groupe II : la leucémie lymphoïde chronique en rechute et le purpura thrombopénique idiopathique.

ceux traités pour des maladies auto-immunes (115) dont la polyarthrite rhumatoïde (groupe I) représente 79% des prescriptions, les autres indications se répartissant dans 11 pathologies auto-immunes.

La répartition globale des indications par groupes montre 61% de prescriptions en groupe I, 35% en groupe II, 0% en groupe III et 4% sont "hors groupes".

Discussion/conclusion : On constate l'absence d'indications non acceptables et un faible pourcentage de situations hors AMM ne pouvant être classées. Il s'agit, en effet, de prescriptions intervenant en situations d'impasse thérapeutique et s'appuyant sur des séries de cas rapportés. La réunion pluridisciplinaire annuelle de bon usage du rituximab a statué en particulier en 2007, sur :

le retraitement par rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde après un délai minimum de 6 mois, non systématique, conditionné par l'apparition de signes de rechute,

la restriction des traitements d'entretien par rituximab aux lymphomes folliculaires en rechute.

Une évaluation annuelle du respect de ce contrat a été programmée. Elle s'accompagnera d'une évolution des recommandations tenant compte des dernières données scientifiques afin de garantir le bon usage du rituximab.

A PROPOS D'UN CAS : INTOXICATION AU METHOTREXATE HAUTE DOSE

A.Lochar, C. Socquet-Juglard, V. Pioud, C. Pernot, M-H. Guignard

Service Pharmacie CHU du Bocage, 2 Bd de Lattre de Tassigny, 21000 DIJON

Introduction : Les injections de methotrexate haute dose (MTX HD) sont utilisées notamment dans la prise en charge du lymphome malin non hodgkinien diffus à grande cellules B chez les sujets de moins de 60 ans en rémission complète après une chimiothérapie d'induction. Malgré la mise en place de soins associés, les hautes doses de methotrexate peuvent induire des toxicités majeures : trouble de l'hématopoïèse, toxicité rénale, ulcérations de la bouche et des muqueuses, toxicités pulmonaire et neurologique. Nous rapportons ici le cas d'une patiente de 47 ans, atteinte d'un lymphome B diffus à grandes cellules du médiastin ayant présentée une intoxication au méthotrexate avec une toxicité multiviscérale.

Matériel et méthodes : L'ensemble des données a été recueilli dans le dossier médical du patient.

Résultats : Mme B a été traitée par 4 cures d'ACVBP. En rémission complète suite à ce traitement d'induction, Mme B. est traitée par acide acétylsalicylique et amoxicilline/ac.clavulanique pour un syndrome infectieux ORL quelques jours avant de recevoir une cure de MTX HD (dose totale 5,7g). La patiente sort de l'hôpital au 3^e jour sans prescription de folinate de calcium, ni consigne d'hydratation (methotrexatémie : 2,79 μ mol/l). A J5, Mme B. présente une mucite et un état fébrile qui conduisent à son hospitalisation à J10 dans un tableau associant dysphagie sévère, érythème inflammatoire au niveau du thorax, diarrhées et pancytopenie. Devant l'aggravation du tableau clinique et biologique (septicémie à *Sténotropomonas maltophilia*, aspergillose pulmonaire invasive) la patiente reçoit à J23 une greffe autologue de cellules souches afin d'accélérer la sortie d'aplasie. Malgré une amélioration de son état général, Mme B. présente, 1 mois après son traitement par MTX HD, de multiples ulcérations œsophagiennes et duodénales, et des troubles de la conscience. Mme B. est alors transférée dans le service de réanimation médicale pour détresse respiratoire et choc hémorragique. A J58, la patiente présente un épisode convulsif qui a perduré 3 jours. Suite à une septicémie à *Pseudomonas* ayant entraîné une défaillance multiviscérale Mme B. est décédée 2 mois et demi (J74) après sa cure de MTX HD.

Discussion /Conclusion : Le tableau clinique de cette patiente concorde avec le profil de toxicité du MTX. L'exposition prolongée au MTX a pu être favorisée par la prise d'acide acétylsalicylique (déplacement des liaisons aux protéines plasmatiques) et d'amoxicilline (inhibition de la sécrétion tubulaire). La contre indication du methotrexate avec l'aspirine est décrite dans la monographie de l'aspirine. La methotrexatémie élevée à 72h aurait dû conduire à la poursuite du folinate de calcium et de l'hydratation. Il faut souligner l'importance de ce traitement tant que la methotrexatémie n'est pas inférieure à 0,15 μ mol/l. En ce qui concerne la neurotoxicité, deux médicaments peuvent être incriminés : le methotrexate et la ceftazidime. Enfin, l'utilisation de la carboxypeptidase chez cette patiente n'aurait pas permis de limiter l'intoxication étant donnée la prise en charge tardive (plus de 5 jours après l'administration de MTX).

ETUDE PREALABLE A LA MISE EN PLACE D'UNE PROCEDURE REGIONALE DE PRISE EN CHARGE DES EXTRAVASATIONS

C. Loeuillet, F. Blanc, C. Tanguy, V. Cogulet, N. Mugnier, N. Borgnis-Desbordes

Service Pharmacie, CHU de BREST – Hôpital Morvan ; 2, avenue Foch. 29609 BREST Cedex

Introduction : L'extravasation, fuite accidentelle d'un médicament dans les tissus sous-cutanés lors d'une administration intraveineuse, est un effet indésirable rare mais redouté car il peut être à l'origine de lésions graves. Or la littérature scientifique contient peu d'études comparatives des différents antidotes utilisés dans le traitement des extravasations. De ce fait, il n'y a actuellement aucune recommandation clairement établie, le traitement étant le plus souvent empirique. Le but de ce travail est de proposer un protocole de prise en charge des extravasations en vue d'une discussion puis d'une diffusion au niveau régional.

Matériel et méthodes : Une revue de la littérature a été effectuée afin de classer les différentes molécules selon leurs risques potentiels après extravasation. Il a été décidé de classer comme vésicante toute molécule pour laquelle un cas rapporté de nécrose a été retrouvé dans la littérature. De même, une analyse des publications évaluant les différents traitements utilisés lors d'extravasations dues aux chimiothérapies a été réalisée.

Résultats : Une conduite à tenir en cas d'extravasation a été proposée sous forme d'un logigramme. Le traitement se fait en deux temps. La première partie concerne l'ensemble des molécules extravasées et consiste en des mesures générales : arrêt de la perfusion, maintien du dispositif d'injection en place, rinçage du territoire extravasé par du NaCl 0,9% puis aspiration en sous-cutané. La deuxième partie ne concerne que les produits vésicants : sur avis chirurgical, ponction/aspiration/lavage puis traitement spécifique selon le produit concerné. Pour les anthracyclines, application de pansements froids et injection intraveineuse de dexrazoxane. Pour les vinca-alcaloïdes, application de pansements chauds. Pour les autres vésicants, aucun traitement spécifique n'est recommandé. Pour l'ensemble des produits, une surveillance clinique régulière doit être exercée : si une douleur persiste, on demandera un avis chirurgical en vue d'un débridement. Ce document a été validé par les pharmaciens hospitaliers régionaux au sein du COPOB (Collège des Pharmaciens Oncologues de Bretagne).

Discussion/conclusion : Une revue de la littérature a permis d'établir une conduite à tenir en cas d'extravasation. Après validation pharmaceutique, il doit maintenant être soumis à une équipe multidisciplinaire, au sein du réseau OncoBretagne, composée de chirurgiens, d'oncologues, d'infirmières, de pharmacologues et de pharmaciens, afin d'être finalisé puis diffusé au niveau régional. La prochaine étape sera de définir la composition d'un kit utilisable en cas d'extravasation qui sera mis à disposition des services. Enfin, la réalisation d'une fiche de déclaration des cas d'extravasations, qui sera jointe au kit, permettra un meilleur retour d'information et ainsi une mise à jour régulière de la procédure en fonction de l'expérience acquise.

ETUDE RETROSPECTIVE DU BON USAGE DES ERYTHROPOÏÉTINES RECOMBINANTES DANS LE CADRE DES CHIMIOThÉRAPIES ANTICANCÉREUSES

S.Loridant, R. Chevrier, P Broussard, M Doly D.Calmels, M. Plagne

**Centre Jean Perrin. Centre de lutte contre le cancer d'Auvergne.
58, rue Montalembert, 63011 Clermont Ferrand Cedex 1**

Introduction : L'anémie est une des manifestations fréquemment rencontrée chez des patients souffrants de pathologies malignes et traités par chimiothérapie. L'un des traitements principaux consiste en l'administration d'érythropoïétine recombinante dont nous avons voulu apprécier le bon usage : respect des indications, des règles de prescription (bilan hématologique, bilan martial), optimisation et suivi du traitement.

Matériel et méthodes : Nous avons réalisé une étude sur un an, incluant 153 patients (1/3 d'hommes, 2/3 de femmes), ayant reçu en moyenne 4 cycles de chimiothérapie (38% des traitements étant à base de sels de platine) et au moins deux mois de traitement par érythropoïétines, consécutifs ou non. Pour chacun des patients les données nécessaires à l'étude ont été recueillies à l'aide d'une fiche intitulée « Oncauvergne référentiel EPO ».

Résultats: L'érythropoïétine est prescrite chez près de 30% des patients du centre. Le traitement est en général initié lors du quatrième cycle de chimiothérapie et dure en moyenne sept semaines. Les prescriptions tiennent compte du taux d'hémoglobine dans 91% des cas. Les taux d'hémoglobine médians à l'instauration et à l'arrêt du traitement par érythropoïétines sont respectivement de 9,6 +/- 0,2g/dL et 11 +/- 1,03g/dL.

En ce qui concerne le suivi, la fréquence moyenne des NFS est de 3, le bilan martial est pratiqué chez seulement 10% des patients alors qu'une supplémentation en fer est réalisée chez un tiers des patients.

A l'arrêt du traitement 28% des patients ont atteint un taux d'hémoglobine supérieur ou égal à 12g/dL, certains d'entre eux présentaient même des taux supérieurs à 14g/dL.

Discussion/conclusion : Cette étude nous a confirmé le rôle bénéfique des érythropoïétines pour la correction de l'anémie et l'amélioration de la qualité de vie des patients sous chimiothérapie. Cependant il existe un manque de suivi de ces prescriptions (NFS et bilan martial insuffisants) sur lequel il nous faut être vigilant notamment aux vues des recommandations de l'AFSSAPS parues en mai 2007 nous faisant part des risques cardiovasculaires et de progression tumorale liés au traitements par érythropoïétines.

**SURVEILLANCE DE LA FONCTION RENALE DES PATIENTS ANTICANCEREUX. ETUDE
RETROSPECTIVE AU CENTRE HOSPITALIER DE LOURDES**

C. Maniouloux. A. Cuq. MP. Dubié.

Pharmacie. Centre Hospitalier de Lourdes. 2 Avenue A. Marqui. 65100 Lourdes

Introduction : Les médicaments cancéreux présentant une marge thérapeutique étroite, il est indispensable de surveiller la fonction rénale des patients recevant un traitement de chimiothérapie. Nous avons voulu savoir si la fonction rénale de ces patients était correctement étudiée dans notre établissement.

Matériel et méthodes : En nous inspirant de la méthodologie utilisée par l'étude IRMA, nous avons étudié 20 dossiers de patients traités par les différents prescripteurs d'oncologie de notre établissement. Les dossiers comportant une prescription de carboplatine ont été exclus de l'étude (adaptation de posologie systématique en fonction du DFG).

Résultats : L'échantillon était représentatif de notre activité : 12 patients étaient traités pour un cancer digestif, 3 pour un cancer uro-génital et 5 pour un cancer pulmonaire. La population étudiée comptait 55% d'hommes. L'âge moyen était de 60 ans (de 37 à 82 ans).

Sur ces 20 dossiers, la clairance de la créatinine n'était calculée ni avant la mise en place du traitement ni en cours de traitement ; seule la valeur de la créatinémie figurait dans le dossier.

En se basant sur la seule valeur de la créatininémie, un seul patient a pu être considéré comme insuffisant rénal (créatininémie supérieure à 110 $\mu\text{mol/l}$) avant la première cure de chimiothérapie. Alors que si la clairance de la créatinine avait été calculée, 80% des patients auraient pu être identifiés insuffisants rénaux légers (Clairance de la créatinine comprise entre 60 et 90 ml/min).

Discussion/conclusion : Suite à cette étude, les médecins seront informés et sensibilisés sur la nécessité d'évaluer la fonction rénale avant le choix du traitement et en cours du traitement, au moyen de la clairance de la créatinine en utilisant la formule de Cockcroft & Gault chez tous les patients, même chez ceux qui présentent une créatininémie normale.

Pour faciliter cette surveillance, la clairance de la créatinine sera ajoutée aux résultats des valeurs biologiques fournis par le laboratoire de l'établissement.

Le pharmacien veillera à contrôler l'ajustement posologique en fonction du degré de l'insuffisance rénale. Les informations figurant dans les résumés des caractéristiques des produits étant peu précises, il aura notamment recours à des guides de prescription spécifiques comme le GPR (guide de prescription des médicaments chez le patient insuffisant rénal) ou au réseau ICAR.

PHOTOSENSIBILITE ET CIRCUIT DES ANTICANCEREUX

C. Margot, M. Baudon-Lecame, V. Chedru-Legros.

UPC - Pharmacie CHU Caen, 14033 Caen Cedex

Introduction : L'exposition à la lumière des anticancéreux peut conduire à une perte en principe actif et à la genèse de dérivés toxiques (cisplatine, dacarbazine) et donc à un risque de dose insuffisante ou d'effets secondaires pour le patient. Ces produits doivent être protégés de la lumière, en fonction des connaissances sur leur dégradation, du stockage de la spécialité jusqu'à la perfusion dans le service de soins.

Matériel et méthodes : La photosensibilité des molécules utilisées dans notre unité a été recherchée dans la littérature pour les spécialités, les solutions reconstituées et les solutions diluées (Résumés Caractéristiques des Produits (RCP), Trissel®, revue du CNHIM traitant des anticancéreux, Stabilis®, Martindale®, documentations des laboratoires pharmaceutiques et Medline®). La cinétique de dégradation a été étudiée (l'instabilité est définie comme une perte en principe actif supérieure à 10% (Norme U.S.P.) pendant le temps nécessaire de conservation : temps de conservation de la solution mère ou, pour les solutions diluées, temps entre reconstitution de la spécialité et fin de la perfusion). Signalons que notre installation nécessite un stockage des spécialités dans l'isolateur. Pour les solutions mères, les données ont été interprétées selon le conditionnement (verre brun ou non). Un audit sur le stockage des spécialités photosensibles non reconstituées a été réalisé dans notre unité (référentiel : RCP). Pour les solutions reconstituées et diluées, les pratiques ont été revues et corrigées d'après les données de la littérature.

Résultats : Parmi les 20 spécialités photosensibles que nous utilisons, 14 sont commercialisées en flacon de verre blanc et 10 ne sont pas conservées conformément aux RCP (pas d'emballage secondaire afin d'éviter l'exposition lumineuse). Deux solutions reconstituées photosensibles sont conservées à température ambiante et nécessitent d'être protégées de la lumière, toutes les autres sont conservées entre +2 et +8°C. Pour les solutions diluées, 6 sont considérées comme instables d'après notre définition : la carmustine (perte de 10% en 0,6 à 2h dans le PVC), la dacarbazine (perte de 10% en moins de 3h dans le PVC, 12% en 30 min à la lumière solaire directe), la fotémustine (perte de 30% en 1h au soleil (>30°C), perte de 10% en 1h à la lumière normale), l'irinotécan (perte de 32% en 6h, aucune donnée n'est disponible pour des durées plus courtes), le cisplatine (perte de 4% en 2h et 8% en 4h dans Ecoflac®) et les anthracyclines si préparées la veille de la perfusion.

Discussion/Conclusion : Les mesures de protection ont été renforcées : stockage des spécialités dans leur emballage secondaire, achats de boîtes opaques pour stocker les spécialités dans l'isolateur, de perfuseurs et seringues opaques, sachet opaque ajouté après reconstitution pour protéger la préparation lors la perfusion, et sensibilisation du personnel par une formation théorique. Ce travail s'inscrit dans une démarche d'assurance qualité. Une mise à jour régulière s'impose avec l'apparition de nouvelles molécules, l'évolution des protocoles et les changements de conditionnements.

**ANALYSE DES PRESCRIPTIONS DE SEPT MEDICAMENTS ANTICANCEREUX : ETUDE MENEES AU
CRLC VAL D'AURELLE PENDANT UNE SEMAINE**

N. Martelli, K. Bekhtari, S. Poujol, F. Pinguet

UCPC, service de Pharmacie, CRLCC Val d'Aurelle, 208, rue des Apothicaires Parc Euromédecine
34298 Montpellier cedex 5

Introduction : Le cancer est un défi majeur des pays développés en terme de santé publique. La mise sur le marché de médicaments innovants, comme les thérapies ciblées, a permis d'améliorer la prise en charge de certains cancers. Or cette innovation s'accompagne également d'une forte augmentation des coûts de traitement. Dans le cadre des contrats de bon usage et de la tarification à l'activité (T2A), nous réalisons régulièrement une enquête portant sur le bon usage de molécules innovantes et onéreuses, en l'occurrence sept : docétaxel, oxaliplatine, trastuzumab, gemcitabine, irinotécan, cetuximab et bevacizumab.

Matériel et méthodes : Pendant une semaine, en Novembre 2006, les prescriptions (hors essais cliniques) de protocoles de chimiothérapie comportant une de ces sept molécules ont été relevées et analysées par le pharmacien. Pour chaque molécule, le comité national a fourni un résumé permettant de classer l'utilisation du médicament selon trois critères : scientifiquement reconnu, scientifiquement acceptable (publications dans la littérature internationale) et scientifiquement non reconnu (subdivisé en « à justifier » et « non justifiable »).

Résultats : 166 fiches ont été remplies au cours de cette semaine d'étude : 40% pour le trastuzumab, 20% pour le docétaxel, 13% pour la gemcitabine, 9% pour l'irinotécan, 7% pour l'oxaliplatine, 7% pour le cetuximab et 4% pour le bevacizumab. 69 protocoles (41,5%) étaient scientifiquement reconnus, 89 (54%) scientifiquement acceptables, 7 (4%) non scientifiquement reconnus dans la catégorie « à justifier » et 1 (0,5%) non scientifiquement reconnus dans la catégorie « non justifiable ».

Discussion/conclusion : Plus de 95% des prescriptions de molécules innovantes étaient donc conformes à l'AMM ou aux données de la littérature internationale. Au regard des résultats de la même étude menée il y a deux ans, on constate une amélioration de près de 10% quant au respect des indications pour ces molécules innovantes. Cette amélioration s'explique notamment par la mise en place de référentiels et par l'action du pharmacien auprès des prescripteurs ; les protocoles faisant obligatoirement l'objet d'une discussion, lorsqu'ils ne cadrent pas avec les indications scientifiquement reconnues.

**MISE EN PLACE D'UNE EVALUATION CLINICO ECONOMIQUE DES PRESCRIPTIONS HORS AMM
DE DEPOCYTE DANS LE CADRE DE MENINGITE CARCINOMATEUSE A L'INSTITUT CLAUDIUS
REGAUD**

D. Mercier*, P. Rivera, F. Dalenc**, B. Lortal*, V. Flanzzy*, F. Bedryjowski*, F. Decrozals***

* service pharmacie

** service oncologie médical

20-24 rue du Pont Saint Pierre, 31052 TOULOUSE Cedex

Introduction :

Le dépocyste, forme encapsulée à longue durée d'action de la cytarabine est utilisée dans le traitement intrathécal des méningites lymphomateuses. De part son schéma d'administration tous les 15 jours, le dépocyste semble améliorer la qualité de vie des patients par rapport aux traitements conventionnels intrathécaux. Depuis février 2007, cette molécule a été référencée à l'ICR dans l'indication hors AMM des méningites carcinomateuses de patientes atteintes de cancer du sein métastatique.

Matériel et méthodes :

Une validation en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et une évaluation clinique et biologique de chaque administration ont été mises en place par la pharmacie. Les caractéristiques des patientes, de leur maladie et de leur traitement de chimiothérapie sont colligées. Les données biochimiques et cytologiques du liquide céphalorachidien sont répertoriées ainsi qu'une évaluation clinique à chaque administration.

Résultats :

A ce jour , huit patientes ont bénéficié de ce traitement. Trois ont arrêté le traitement pour non bénéfice clinique, cinq sont actuellement en traitement : deux sont en réponse clinique partielle, une en réponse complète, une patiente en réponse stable et une nouvelle patiente non encore évaluable.

Discussion/conclusion :

Vu l'impact de ce type de prescription sur le contrat de bon usage de notre établissement, il est proposé, à l'issu de cette évaluation, de mettre en place un protocole de décision d'instauration de prescription de dépocyste ainsi que la poursuite du suivi clinico économique.

**MAUVAISE OBSERVANCE D'UN PATIENT ATTEINT D'UNE PEMPHIGOÏDE OCULAIRE
CICATRICIELLE TRAITÉE PAR CYCLOPHOSPHAMIDE : RISQUE D'ÉVOLUTION VERS LA CÉCITÉ**

E. Morice (1), S. Miocque (2), M. Baudon-Lecame (1), V. Chédru-Legros (1)

(1) Unité de Préparation des Chimiothérapies (2) Service d'ophtalmologie CHU Côte de Nacre 14033 CAEN cedex

Introduction : La Pemphigoïde Oculaire Cicatricielle (POC) est une maladie orpheline (70 nouveaux cas par an en France). Le cyclophosphamide (Endoxan[®]), immunosuppresseur de référence des formes de POC avec atteinte oculaire, doit être mis en place sans retard. Mr LJ, 77 ans, est atteint d'une POC, cependant sa mauvaise observance aux traitements l'expose à un risque de cécité.

Matériel et méthodes : L'anamnèse du patient et les différents traitements instaurés ont été recherchés dans le dossier du patient et l'interrogation du médecin référent a permis de connaître les causes d'inobservance du patient.

Résultats : Mr LJ est hospitalisé dans le service d'ophtalmologie pour une kérato conjonctivite droite sévère, résistant au traitement local anti-infectieux (J1). Les biopsies sont réalisées et un traitement local lubrifiant et anti-inflammatoire améliore les signes oculaires. A J27, l'état clinique est stable, mais une mauvaise observance du traitement local est constatée. Celle-ci est liée à un manque d'autonomie et à une obstination du patient. Le médecin ré-explique au patient l'importance de la continuité d'un traitement prolongé sur plusieurs années. Trois mois plus tard, une fibrose conjonctivale cécitante est apparue à droite, un comblement du cul de sac conjonctival débute à droite. Suspectant une difficulté du patient à s'instiller lui-même les collyres, le médecin prescrit l'administration de ces soins par une infirmière à domicile. Devant l'inefficacité de cette nouvelle mesure et la gravité des signes oculaires (J131), un traitement immunosuppresseur est débuté : une 1^{ère} cure de cyclophosphamide 500 mg intra-veineux en association à la prednisone orale et avec le mesna en prémédication permet d'améliorer l'état oculaire et de faire régresser les signes inflammatoires. Lors de la 2^{ème} cure de cyclophosphamide (J161), une augmentation de la tension oculaire cortico induite est notée. Lors de la 3^{ème} cure (J197), le médecin relève la mauvaise observance à la prednisone. Après 4 cures de cyclophosphamide, l'évolution est favorable. Pour la 5^{ème} cure (J259), le patient ne se présente pas. Une consultation pharmaceutique avec le patient comprenant une information sur le traitement et sur le risque accru de cécité en cas d'inobservance et une éducation thérapeutique a été proposée, mais elle n'a pas été réalisée car le médecin avait déjà consacré beaucoup de temps à sensibiliser le patient et sa famille.

Discussion/conclusion : Dans le cas présent, différentes causes de mauvaise observance coexistent : contraintes de la prise en charge, manque d'autonomie et personnalité. Or, dans cette pathologie, le risque d'évolution vers la cécité est directement corrélé au mauvais suivi du traitement. Pour des doses de 750 mg/m² par mois, une hyperhydratation et la prise de mesna (Uromitexan[®]) ne sont pas nécessaires alors que le contrôle de la numération formule sanguine reste indispensable avant chaque bolus. La suppression de ces adjuvants devrait permettre d'augmenter l'observance du patient par une hospitalisation beaucoup plus courte (2 heures).

**FORMATION CONTINUE EN UNITE CENTRALISEE : MISE EN PLACE DE QUIZ-TESTS POUR
AMELIORER LES CONNAISSANCES THEORIQUES ET PRATIQUES**

E. Morice (1), M. Baudon-Lecame

(1), E. Lhéritier (2), M.D. Baroukh (3), V. Chédru-Legros (1)

(1) UPC CHU avenue Clémenceau 14000 CAEN ; (2) Pharmacie CH 76200 DIEPPE ; (3) Pharmacie CH 61000 ALENCON

Introduction : Des erreurs lors des étapes de reconstitution et de dilution des cytotoxiques surviennent, alors que les modalités de préparation sont précisées sur les fiches de fabrication. Ces erreurs sont liées en partie à la méconnaissance des stabilités des médicaments de la part des manipulateurs. Il semble important d'augmenter le temps consacré à l'évaluation des connaissances et à la formation continue des manipulateurs en organisant de ce fait en priorité un module de formation sur le thème des stabilités physico-chimiques.

Matériel et méthodes : Une formation continue sous forme de quiz-test informatique a été proposée à l'équipe. Une recherche sur Internet a permis d'étudier la forme de quiz-tests existants (critères d'ergonomie) puis de tester des générateurs de quiz. Une liste des incompatibilités entre médicaments et solvants de reconstitution ou de dilution a été mise à jour. Un 1^{er} quiz-test a été créé et testé sur le fond et la forme par 5 préparatrices, le pharmacien assistant de l'unité et 2 pharmaciens responsables de 2 autres unités centralisées de la région.

Résultats : Les critères d'ergonomie retenus sont la présentation visuelle et le caractère ludique du test, le didactisme, le caractère court des questions et des réponses et le choix de leur nombre, la possibilité d'introduire des images et des sons. Le générateur « Usina Quiz », de programmation facile et rapide a été sélectionné. Un premier quiz « Stabilités - module 1 » comprenant 10 questions a été créé : il teste le candidat sur la nature des solvants incompatibles avec les anticancéreux et la cause des incompatibilités. La présentation visuelle a été jugée très bonne ou bonne (8/8), le test didactique (6/8), le nombre de questions et de réponses proposées suffisant (7/8) et ce mode d'évaluation des connaissances agréable (8/8).

Discussion/conclusion : D'autres méthodes existent pour évaluer les connaissances. Cette forme d'exercice est un moyen rapide et autonome d'évaluation et de formation qui peut être réalisé à tout moment de disponibilité alors que la formation continue de groupe est difficile à organiser aujourd'hui. Cet outil d'évaluation nécessite encouragement et suivi pharmaceutique. Il présente néanmoins certains défauts : pas de réponse libre aux questions, possibilité de choisir les réponses au hasard. Dix autres quiz ont été réalisés dans le même but d'améliorer les connaissances pour prévenir les erreurs et augmenter la qualité du travail dans l'unité : relation entre dénomination commune internationale et nom de commercialisation, posologies et protocoles de chimiothérapie, généralités sur les cancers et leurs traitements, modalités de conservation des cytotoxiques, étapes de préparation (sous forme de photos), entretien de l'unité (destiné aux agents d'entretien)... Cet outil d'évaluation et de formation va être prochainement proposé au groupe des pharmaciens oncologues de la région.

**APPORT PHARMACEUTIQUE DANS LA MISE EN PLACE D'UN TRAITEMENT PAR THERASPHERE®
(MICROSPHERES DE VERRE D'YTTRIUM 90) DANS LE CARCINOME HEPATO-CELLULAIRE**

E. Morichon, V. Ardisson, C. Bertrand

CRLCC Eugène Marquis, rue Bataille Flandres Dunkerque CS 44229 35042 Rennes cedex

Introduction : Le carcinome hépato-cellulaire occupe le 5^{ème} rang des cancers dans le monde. Chez les patients inopérables présentant un stade peu avancé de la maladie, une radiothérapie interne vectorisée est proposée par injection intra artérielle d'un radiopharmaceutique : le [¹³¹I]-Lipiodol (Lipiodol® Cis Bio). Un autre radioisotope peut être utilisé : l'Yttrium 90 (Therasphere® Nordion) présentant une émission gamma plus faible et donc moins de contraintes de radioprotection, avec une durée d'hospitalisation de 48 heures contre 7 jours pour l' [¹³¹I]. Le Centre Eugène Marquis est le premier à l'avoir administré en France.

Matériel et méthodes : [⁹⁰Y]-Therasphere® est constitué de millions de microsphères de verre (20 à 30 µm de diamètre) radioactives en solution et est injecté à proximité de la tumeur par cathétérisme intra-hépatique. Une semaine avant l'administration, les vaisseaux allant du foie aux poumons et à l'intestin sont embolisés par des coils (implants d'embolisation artérielle) (Cook) afin d'éviter la diffusion des [⁹⁰Y]-Therasphere®. Cette embolisation est contrôlée par scintigraphie aux macroagrégats de [^{99m}Tc]-albumine humaine. Une semaine après l'angiographie, les dispositifs médicaux implantables [⁹⁰Y]-Therasphere® sont administrés au patient qui ressort le lendemain de l'intervention.

Résultats : La mise en place d'un nouveau protocole et l'utilisation de nouveaux matériels exigent une collaboration étroite entre l'oncologue, la pharmacie, le radiologue interventionnel et le médecin nucléaire. Les interventions de la pharmacie sont multiples :

- Commande, gestion, traçabilité du stock des coils (plusieurs tailles et formes), des radiopharmaceutiques et du matériel annexe non en stock et dont certains n'ont jamais été utilisés par le Centre (contacts avec les fournisseurs) ainsi que la valorisation des dispositifs médicaux implantables pris en charge en sus (hors T2A)
- Préparation des macroagrégats de [^{99m}Tc]-albumine humaine par la radiopharmacie
- Gestion des formalités administratives pour l'importation de [⁹⁰Y]-Therasphere® et traçabilité (douane, transport)
- Formation du personnel de radiothérapie et de radiopharmacie (utilisation de l'injecteur fourni par Nordion)
- Présence du radiopharmacien lors de l'injection du produit au bloc de radiologie.

Discussion/conclusion : L'utilisation de dispositifs médicaux implantables radiomarqués importés implique la coopération étroite des différents professionnels de santé : oncologue, médecin radiologue interventionnel, radiopharmacien, et médecin nucléaire. La pharmacie a eu un rôle important dans la faisabilité de ce traitement ce qui a facilité le bon déroulement de la prise en charge du patient.

**ANALYSE DES INTERVENTIONS PHARMACEUTIQUES REALISEES LORS DE LA VALIDATION DES
PRESCRIPTIONS DE CHIMIOETHERAPIE AU SEIN D'UNE UNITE DE RECONSTITUTION
CENTRALISEE DES CYTOTOXIQUES (URCC)**

Moser V, Hustache-Foster C, Rey C, Robein-Dobremez MJ, Tisserand N, Charlety D, Allenet B, Calop J.

Département de Pharmacie – CHU de Grenoble BP 217 38043 GRENOBLE CEDEX 09

Introduction : L'URCC prépare toutes les chimiothérapies de l'établissement à partir d'une ordonnance informatisée ou manuscrite. Cette préparation n'a lieu qu'après validation pharmaceutique de l'ordonnance. La détection d'un problème conduit à une intervention pharmaceutique soumise par téléphone au prescripteur. Les objectifs de ce travail étaient : évaluer quantitativement et qualitativement les interventions pharmaceutiques et comparer les différences existant entre prescription informatisée et manuscrite.

Matériel et méthodes : Etude prospective réalisée sur 2 mois appliquée à tous les services prescripteurs de chimiothérapie. Recueil des interventions pharmaceutiques effectuées par téléphone sur une fiche standardisée. **Analyse des interventions pharmaceutiques :** identification du problème détecté, devenir de cette intervention (maintien ou modification de la prescription), impact potentiel pour le patient et comparaison des interventions entre prescriptions informatisées et manuscrites.

Résultats : Sur une période de 2 mois, 70 prescriptions sur 2077 (3%) ont nécessité une intervention pharmaceutique.

Cinquante-neuf pourcents des interventions concernaient un problème de dose d'un anticancéreux. Une erreur dans le choix du protocole et une erreur de calcul de la surface corporelle sont les deux autres problèmes les plus fréquents (19% chacun). Dans 71% des cas, les interventions ont conduit à une modification de la prescription. Trente quatre interventions (sur 41) ont permis d'éviter un surdosage en anticancéreux et 9 interventions (sur 19) un sous-dosage.

Les prescriptions informatisées représentent 76% des prescriptions et des interventions. Soixante quatre pourcents des interventions concernant les prescriptions informatisées rapportent un problème de dose alors que les interventions effectuées sur les prescriptions manuscrites portent sur la surface corporelle et sur la dose à parts égales (41%). Une plus forte proportion de modifications (77% contre 53%) a été observée parmi les prescriptions informatisées.

Discussion/Conclusion : Les erreurs de prescription de chimiothérapie sont potentiellement graves pour le patient. L'analyse et la validation pharmaceutique des prescriptions permettent de corriger ces erreurs. L'informatisation réduit le risque d'erreur liée à la surface corporelle. Cependant, le médecin ne consulte pas systématiquement l'historique informatique et des réductions de doses sont parfois oubliées lors des cures ultérieures. L'outil informatique apporte une aide précieuse mais doit encore être amélioré pour renforcer la sécurité du patient. La vigilance du pharmacien est essentielle pour sécuriser le circuit des chimiothérapies avant leur administration. L'intervention pharmaceutique se limite pour l'instant à la validation du protocole de chimiothérapie. L'analyse de l'ensemble du traitement du patient cancéreux par un pharmacien présent au sein de l'unité clinique reste l'objectif à atteindre.

**EVALUATION DE LA CONTAMINATION CHIMIQUE DANS L'ENVIRONNEMENT D'UNE UNITE DE
PREPARATION DES ANTICANCEREUX.**

H.Mulot¹, J.U. Mulot², L. Simon¹, P. Le Garlantezec¹, O. Foulon¹, E. Vergne¹, B. Huart², X. Bohand¹.

(1) Service de Pharmacie Hôpital d'instruction des armées Percy 101 avenue Henri Barbusse 92141 CLAMART cedex.

(2) Service de toxicologie environnementale et de chimie analytique IMASSA BP 73 91223 BRETIGNY/ORGE cedex.

Introduction :

La contamination chimique de l'environnement des unités de préparation des anticancéreux est un sujet d'actualité à l'hôpital. L'objectif de ce travail est d'évaluer cette contamination dans une unité comportant un isolateur, réalisant en moyenne 35 préparations injectables par jour et entretenue conformément aux recommandations actuelles.

Matériel et méthode :

Les échantillons ont été réalisés un jour donné en fin d'activité selon une méthode de prélèvement validée (frottis de surface de 16 cm² au moyen de papier absorbant). Dix huit points de prélèvements retenus ont été sélectionnés, tous situés en dehors de l'isolateur. Ils correspondent aux différents postes de travail de l'unité et aux mallettes de transport des chimiothérapies. En raison de la large utilisation du 5 fluoro-uracile, cette molécule a été recherchée sur les frottis comme marqueur de la contamination. Les analyses ont été effectuées par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (limite de détection = 3 ng/échantillon, limite de quantification = 8 ng/échantillon).

Résultats :

La contamination de l'environnement de l'unité de préparation a été confirmée. Le 5 fluoro-uracile a en effet été détecté sur 5 des 18 échantillons, à des teneurs relativement faibles, inférieures à la limite de quantification. En terme de circuit des préparations, les échantillons positifs correspondent à des points de prélèvement situés en aval de la sortie de l'isolateur (goulotte, paillasse de libération).

Discussion/conclusion :

Ce travail confirme que la contamination des surfaces n'est pas limitée à l'enceinte de l'isolateur sans pour autant être généralisée (13 échantillons négatifs). Des travaux complémentaires destinés à quantifier les risques sanitaires potentiellement associés aux faibles concentrations mesurées sont nécessaires.

Dans l'attente de tels travaux, notre démarche, essentiellement pédagogique, a permis d'objectiver la contamination surfacique au sein de l'unité et de confirmer le bien-fondé des mesures de protection individuelle (port de gants) et d'hygiène (lavage des mains, bionettoyage) mises en place.

EVALUATION D'UN NOUVEAU DISPOSITIF D'ADMINISTRATION DES ANTICANCEREUX

E. Jaumouille ; A.M. Vidal* ; C.Craveur* ; L. Touchard* ; C. Naveau Ploux* ; N. Auer ;L. Pecquenard*.**

Service Pharmacie* Pneumologie Centre Hospitalier Le Mans 194 avenue Rubillard 72 037 Le Mans**

Introduction : Depuis 1987, les reconstitutions des chimiothérapies anticancéreuses sont centralisées à la pharmacie du CH Le Mans (environ 10 000 préparations annuelles) . Un groupe de travail a été établi pour harmoniser les modalités d'administration des anticancéreux dans les services de soins. La particularité du CH est d'administrer les chimiothérapies par pompe avec un parc de pompes hétérogène ne permettant pas la mise en place d'une tubulure purgée avec un soluté neutre. Le dispositif Cyto-Ad Z* Inline du laboratoire Codan* présente la possibilité de s'adapter à l'ensemble des tubulures pour pompes. Nous avons voulu tester ce dispositif. L'objectif est d'améliorer, de sécuriser et d'uniformiser l'administration des anticancéreux injectables. Nous avons également estimé le surcoût de ce dispositif en distinguant l'utilisation de « spike* » ou pas lors de la préparation.

Matériel et méthodes :

Le dispositif a été testé sur 8 jours dans chaque service (d'abord en pneumologie puis dans les autres services) .

Deux questionnaires ont été établis afin de tester l'utilisation d'une part par la pharmacie et d'autre part par les services. A la pharmacie, une tubulure est mise en place et est purgée avec un soluté neutre. Dans les services, un adaptateur à 2 ou 4 voies permet la mise en place de la poche et se connecte à tout type de perfuseur pour pompe.

Résultats :

A la pharmacie, la purge de la tubulure n'a pas posé de souci. Il a été possible de continuer à travailler avec les sets de transfert. Les 22 fiches des services ont été analysées. Pour l'ensemble des items, le système a été trouvé très facile ou facile. Ce dispositif présente plusieurs intérêts.

Il permet la généralisation du rinçage entre chaque produit et donc le respect des bonnes pratiques d'administration.

Il diminue les risques de contact de l'infirmière avec l'anticancéreux à la pose et à la dépose.

Il facilite également la gestion des déchets par une élimination en fin de journée de l'ensemble du dispositif.

Le surcoût de ce dispositif a été évalué à 8 000 euros pour l'ensemble de l'établissement en n'utilisant pas les « spike* ». Avec l'utilisation d'un « spike* » par flacon le surcoût est de 27 045 euros.

Discussion/conclusion : Le fait d'avoir pu tester ce dispositif sur l'ensemble des services a permis de modifier et d'uniformiser plus facilement les pratiques entre les différents services. Ce matériel a été retenu pour l'administration des chimiothérapies dans l'ensemble de l'établissement. Ce changement a été accompagné de mise en place de supports écrits (procédure, affiche dans les services). Une information annuelle auprès des services concernés est prévue. L'utilisation du « spike* » afin de diminuer les aérosols à la préparation va être étudiée.

MIEUX COMPRENDRE SA CHIMIOThERAPIE

N.Nicolas*, P.Mangin*, F.Rumilly**, M.J.Gilquin**

* Service Pharmacie **Service d'onco-hématologie Hôpital Sainte Blandine, F 57045 Metz

Introduction : L'annonce du diagnostic de cancer est réalisée lors d'une consultation médicale, au cours de laquelle est également abordée la proposition thérapeutique. Cependant une seconde consultation est indispensable afin d'expliquer plus précisément le déroulement de la chimiothérapie au patient. Notre objectif est de rédiger un support écrit d'informations afin d'étayer l'information orale dispensée lors de ces entretiens comme le recommande la mesure 40 du plan cancer.

La méthode de travail du groupe multidisciplinaire constitué repose sur le suivi des étapes décrites dans le guide méthodologique de l'HAS (2005) pour la rédaction d'un document écrit d'information à l'intention des patients.

Résultats : Chronologie et contenu des étapes de travail

Etape 1- Réalisation d'une enquête de satisfaction de l'information dispensée auprès de 35 patients recevant une chimiothérapie afin d'évaluer la pertinence de notre projet. Les résultats font apparaître une demande d'information complémentaire sur la chimiothérapie (80%), les effets secondaires du traitement (69%), leur maladie (49%), les soins de support (51%). 80% des patients souhaitent recevoir ces informations sous forme de livret et/ou directement lors d'entretien avec l'équipe médicale.

Etape 2 - Les thèmes abordés ont été définis : le diagnostic du cancer, la chimiothérapie (définition, modalités d'administration, effets secondaires), les soins de support. Le support de ces informations sera un livret spirale en couleur. Ce livret sera distribué aux patients atteints de cancer, traités par chimiothérapie à l'Hôpital Ste Blandine.

Etape 3 - Stratégie de diffusion : le livret sera remis au patient lors d'une consultation d'information thérapeutique paramédicale avant la première cure de chimiothérapie. Le pharmacien participera à cet entretien.

Etape 4 - Réalisation d'une recherche de la littérature scientifique existante. Recueil des documents destinés à l'information des patients édités par l'industrie pharmaceutique ou les associations déjà disponibles. Evaluation de leur intérêt et des améliorations à leur apporter.

Etape 5 - Rédaction du livret en utilisant des mots simples, clairs pour être accessible à tous. Chaque chapitre comporte un encart intitulé « en pratique » qui reprend les messages essentiels et les mots clefs. Des illustrations ont été insérées pour concrétiser les informations techniques. A la fin du livret, pour éviter la multiplication des documents remis au patient, a été intégré le programme personnalisé de soin.

Discussion/Conclusion : Actuellement la maquette finale du livret est remise à un échantillon de patients lors d'un entretien avec le cadre infirmier afin de tester la compréhension et la présentation du document. « Mieux comprendre sa chimiothérapie » va accompagner le patient, répondre à ses questions et compléter ses connaissances. Le patient peut ainsi mieux participer à la prise de décision thérapeutique le concernant et devenir acteur de sa maladie.

ORGANISATION D'UNE ACTIVITE DE CHIMIOETHERAPIE A DOMICILE (CAD) A L'HOPITAL BON SECOURS A METZ (CHR DE METZ-THONVILLE). BILAN DE 6 MOIS DE FONCTIONNEMENT.

V.Noirez, I.Guibaud, S.Bouchat, A.Khalifé

Pharmacie Hôpital Bon Secours, CHR de Metz Thionville, 1 place Philippe de Vigneulles 57 038 Metz Cédex

Introduction : La saturation de l'activité d'hôpital de jour du service d'hématologie à l'Hôpital Bon Secours à Metz, a conduit les instances du CHR à valider en mars 2007 la mise en place de l'externalisation des chimiothérapies selon l'arrêté du 20 décembre 2004. La contractualisation entre hospitaliers et libéraux s'effectue par voie de convention.

Matériel et méthodes : Cinq protocoles de chimiothérapie ont été retenus pour la CAD (Velcade®, Mabcampath®, Nipent®, Fludara®, CHOPP LLC). Parmi eux, Velcade® et Mabcampath® ont été priorisés en raison de leurs contraintes (répétition des injections), et de leur facilité d'administration. Le circuit des préparations repose à chaque étape sur un binôme hospitalier/libéral (médecin, pharmacien, infirmier). Le transport est confié à la société qui assure les courses urgentes au CHR (ex : produits sanguins labiles), avec une planification des courses une semaine à l'avance. Le colisage est assuré par l'UPCC en cartons isothermes à usage unique. Un témoin de température est joint à chaque préparation ; la température est tracée par écrit, de l'emballage à l'administration. Les déchets sont éliminés par l'infirmier. L'hospitalier contacte son binôme libéral, désigné par le patient, pour planifier les interventions. Chaque acte est tracé : dossier médical (service clinique), dossier de préparation (UPCC), dossier de liaison (domicile). Le dispositif s'enclenche lorsque l'accord du patient et des libéraux sur l'ensemble des modalités pratiques est donné.

Résultats : Après rédaction et validation de toutes les procédures, l'activité a pu débuter le 10 avril 2007. Huit patients ont été inclus dans le dispositif (6 traités par Velcade®, 2 par Mabcampath®), domiciliés entre 2 et 60 kms de l'hôpital. Six patients ont mené leur traitement à domicile jusqu'à la fin, une patiente a été hospitalisée pour infection sous Mabcampath®, une patiente s'est révélée incapable de respecter la planification des rendez-vous. Un patient n'a pu être inclus en raison du refus de son infirmière. Aucun incident d'administration n'a été enregistré. Trois retards de livraison sur 25 au total ont été sources de désorganisation auprès des pharmacies d'officine, sans conséquence sur la conservation des préparations. Une préparation sur 62 a été refaite suite au virage au rouge du témoin de température. Quatre lectures litigieuses du témoin de température, sans conséquence, ont conduit à un retard d'administration.

Discussion/Conclusion : Aucun incident majeur n'est intervenu depuis 6 mois. Les documents de traçabilité sont correctement complétés et renvoyés par retour de courrier. Nous craignons une réticence des libéraux à s'engager sans indemnisation dans cette activité, cela ne s'est produit qu'une seule fois. Une enquête par questionnaire auprès des patients et des libéraux, et un audit interne de l'organisation ont conduit à des résultats très satisfaisants du dispositif. L'information des acteurs, bien que chronophage (30 à 90 mn), apparaît capitale. L'extension de la CAD au service d'oncologie est à l'étude. L'analyse des besoins ainsi que l'évaluation financière globale de l'activité est en cours.

**ANALYSE DES ERREURS SUR LE CIRCUIT DES PREPARATIONS ANTICANCEREUSES
INJECTABLES : EVOLUTION AUX HOSPICES CIVILS DE LYON (H.C.L) ENTRE 2003 ET 2005**

A. Sambarino¹, C. Renzullo¹, C. Paillet¹, C. Pivot¹, B. Charpiat⁵, V. Bertholle², C. Bonnevey⁴, S. Bossaert⁵, C. Bouret⁵, L. Delbecque⁴, A. Henry⁵, D. Peynaud⁶, C. Planus⁴, C. Rioufol⁴, G. Aulagner², N. Bleyzac³

Unités de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques (URCC) - Hôpitaux : E. Herriot¹ (HEH) : 5, place d'Arsonval - 69437 LYON Cedex 03, Debrousse³, Lyon Sud⁴, Croix Rousse⁵, Neuro-Cardiologique², Hôtel Dieu⁶

Introduction : L'optimisation de la sécurisation du circuit des préparations anticancéreuses injectables passe par la maîtrise des erreurs. Un recueil prospectif sur 6 mois des erreurs au niveau des 6 URCC des HCL a été mis en place en 2003. Cette analyse a souligné l'hétérogénéité des erreurs détectées entre les sites et a conduit à une nouvelle étude après sensibilisation à la déclaration de tous les types d'erreurs et par tous les professionnels concernés. Afin de mesurer l'évolution des erreurs détectées et l'impact de la sensibilisation, une deuxième étude a été mise en œuvre sur l'ensemble des sites.

Matériel et méthodes : La 2^{ème} étude a été conduite de mai à novembre 2005 selon les mêmes modalités qu'en 2003 à partir d'une fiche de recueil avec identification du site, de la personne ayant détecté l'erreur, et du type d'erreur. Une cotation de la gravité de l'erreur a été effectuée par un binôme pharmacien - médecin. Les fiches saisies sur une base ACCESS® ont permis de comparer les données collectées avec celles de 2003 selon un test statistique Khi².

Résultats : En 2005, sur 6 mois, 446 erreurs ont été déclarées pour 7 598 prescriptions et 22 711 préparations. Le taux global d'erreurs détectées pour 100 prescriptions a diminué de 7,6% en 2003 à 5,9% en 2005. Les erreurs se répartissent en erreurs de prescription (80%), pharmaceutiques (17%) et d'administration (3%), sans évolution significative entre les 2 études. La détection a lieu pour 65% lors de l'analyse de la prescription et pour 11% lors de la fabrication. 81% des erreurs ont été signalées par les pharmaciens, 12% par les unités de soins et 7% par les préparateurs. Le taux d'erreur pour 100 prescriptions entraînant un préjudice potentiel temporaire est de 0,9% (0,5% en 2003) et de 0,4% pour un préjudice définitif (0,5% en 2003). 3 décès potentiels (7 en 2003) ont pu être évités : 2 erreurs de feu vert donnés à tort et une erreur de dose prescrite de doxorubicine.

Discussion/conclusion : Peu d'évolutions sont à noter par rapport à 2003 : la déclaration d'erreurs d'administration reste faible (sous-déclaration ?). Si la nature des erreurs pouvant porter préjudice est restée stable pour les erreurs de prescription, elle a évolué pour les erreurs pharmaceutiques, s'expliquant par une non déclaration de ces erreurs en 2003 sur certains sites. L'hétérogénéité de la déclaration entre les 6 URCC révélée en 2003 s'est confirmée en 2005 : taux d'erreurs, répartition et personnel ayant détecté les erreurs différents. Désormais, l'analyse de ces erreurs s'orientera vers une évaluation des pratiques en fonction du niveau de qualification du personnel et des moyens de contrôles mis en place pour détecter les erreurs. Cette démarche semble également intéressante comme outil de valorisation de l'activité pharmaceutique dans le cadre de la sécurisation du circuit des médicaments anticancéreux.

INTERET DU RECUEIL DES ERREURS PHARMACEUTIQUES DANS L'AMELIORATION DE LA QUALITE DU CIRCUIT DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX

A. Sambarino, C. Renzullo, C. Paillet, C. Pivot

Service Pharmacie - Hôpital E. Herriot - 5, place d'Arsonval, 69437 LYON Cedex 03

Introduction : En 2005, 4 917 cures de chimiothérapie anticancéreuse prescrites ont été validées par un pharmacien et 13 671 préparations ont été fabriquées à l'Unité de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques (URCC) de l'hôpital E. Herriot. Afin d'optimiser la sécurisation de la reconstitution des anticancéreux, un recueil spécifique des non conformités (NC) avérées sur les étapes pharmaceutiques a été mis en place.

Matériel et méthodes : Le relevé prospectif des NC a été réalisé par les pharmaciens de l'URCC entre juin 2005 et juin 2006. Une NC a été définie comme la non-adéquation de la préparation avec la prescription. Une fiche de recueil spécifique a permis de collecter des données sur le type de NC, son étape de détection et sur ses conséquences.

Résultats : 36 NC concernent l'activité pharmaceutique (0,73% des prescriptions). Les principales NC sont des erreurs de saisie informatique (22%), de préparation (22%), de programmation de fabrication (22%) et de validation de fiches de fabrication (19%). 70% des NC ont été signalées par l'URCC : pharmaciens (50%), préparateurs (20%) et 30% par les unités de soins. Les NC ont été détectées lors des contrôles effectués à la fabrication (19%), à la libération de la préparation (25%), à l'administration (39%), ou à la cure suivante avec le suivi du dossier patient (17%). 12 (31%) NC ont été jugées acceptables par le pharmacien pour une administration sans préjudice pour le patient (solvants ou contenants non conformes à la prescription). 14 préparations (39%) ont été détruites : erreur de saisie de dose (bortezomib), confusion de produit à la fabrication (farmorubicine / doxorubicine), préparation arrivée à péremption avant l'administration (étoposide) et 10 NC (30%) ont été corrigées (oubli de fabrication, perfuseurs spécifiques) pour le paclitaxel ou la dacarbazine non fournis par l'URCC).

Discussion/conclusion : Cette étude met en valeur l'importance des points de contrôle (validation pharmaceutique, préparation, libération de la préparation) pour détecter les NC. Des mesures correctives ont été instaurées: sensibilisation du personnel sur les étapes critiques, contrôle de l'étiquetage de la préparation avec la prescription, et vérification de la nature des anticancéreux par concordance des numéros de lot des produits détenus à l'URCC et ceux enregistrés sur la fiche de fabrication à la préparation. Les moyens de prévention mis en place pour éviter la récurrence d'erreurs détectées contribuent à améliorer la sécurité du circuit des préparations anticancéreuses. Le relevé des NC s'inscrit ainsi dans une démarche d'évaluation des pratiques professionnelles et d'amélioration globale de la qualité.

ANALYSE COMPARATIVE DES METHODES ANALYTIQUES DE DOSAGE DES PREPARATIONS D'ANTICANCEREUX EN UNITE DE RECONSTITUTION CENTRALISEE

C. Renzullo, C. Paillet, C. Pivot

Unité de Préparation Centralisée Pharmaceutique (UPCP)
Hôpital Edouard. Herriot 5, place d'Arsonval - 69437 LYON Cedex 03

Introduction : Dans un souci de certitude quant à la qualité des préparations d'anticancéreux, les pharmaciens de l'UPCP de l'Hôpital Edouard Herriot ont fait le choix d'acquérir une technique de dosage des préparations d'anticancéreux. Ainsi, plusieurs critères de choix ont été définis afin de réaliser une analyse comparative des différentes méthodes applicables à ce domaine d'activité que sont la Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC), la Chromatographie sur Couche Mince à Haute Performance (HPTLC) et la Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier (IRTF).

Matériel et méthodes : Rédaction du cahier des clauses techniques avec définition de critères de choix pour l'acquisition d'un matériel de chromatographie ou de spectrométrie permettant l'analyse qualitative et quantitative des molécules anticancéreuses (cytotoxiques et anticorps monoclonaux) dans les préparations effectuées quotidiennement par l'UPCP. Analyse comparative des 3 méthodes disponibles actuellement sur le marché selon une cotation en 4 niveaux : très défavorable (--), défavorable (-), favorable (+) et très favorable (++) d'après les données fournies par les industriels lors d'entretiens en tête-à-tête et de visites des installations sur site.

Résultats : Critères de choix principaux : 1) Généraux : facilité de mise en œuvre initiale, en routine et en urgence, formation des utilisateurs, coût global ; 2) Techniques : temps d'acquisition du résultat ≤ 5 minutes, volume d'échantillon prélevé minimum, édition d'un bulletin d'analyse pour chaque dosage, manipulations humaines limitées, gestion rigoureuse et efficace des effluents et déchets, description des consommables ; 3) Fonctionnels : encombrement limité, soutien technique sur le long terme, adaptation possible au dosage de nouvelles molécules, système informatique d'utilisation simple avec traçabilité et archivage des données. A partir de la cotation selon les 4 niveaux définis nous avons extrait les données principales suivantes : 1) délais d'analyse : IRTF (++), HPLC (+), HPTLC (-) ; 2) coût global avec formation : IRTF (++), HPLC (-), HPTLC (+) ; 3) facilité de mise en œuvre y compris en situation d'urgence : IRTF (+), HPLC (-), HPTLC (-) ; 4) encombrement : IRTF (++), HPLC (+), HPTLC (-).

Discussion/conclusion : L'IRTF semble présenter les avantages des techniques physiques (rapidité et simplicité) permettant la vérification avant dispensation de la préparation même en urgence et ceux des techniques chromatographiques plus compliquées à mettre en œuvre (spécificité et précision). A ce jour, une trentaine de molécules anticancéreuses peuvent être dosées avec l'IRTF, y compris des anticorps monoclonaux. Nous souhaitons donc que cette méthode s'inscrive désormais dans les contrôles - qualité appliqués en routine au sein de notre UPCP.

INFLUENCE DU STRESS MECANIQUE SUR LA STABILITE DU BEVACIZUMAB

A. LAHLOU, B. BLANCHET, M. CARVALHO, A. ASTIER*, M. PAUL

* UMR CNRS 7054, et Service de Pharmacie-Toxicologie, APHP, CHU Henri Mondor 94010 Créteil

Introduction : La stabilité des anticorps utilisés en cancérologie a été jusqu'alors peu étudiée. L'instabilité par formation d'agrégats (instabilité physique) peut non seulement induire une perte d'efficacité mais également provoquer des réactions immunoallergiques toxiques. Nous avons donc étudié l'influence du stress mécanique sur la stabilité du Bevacizumab (B ; Avastin®).

Matériel et Méthodes : Plusieurs lots ont servi à constituer un pool homogène. L'influence du stress mécanique sur la stabilité du C (2 mg/ml) a été évaluée après une agitation magnétique à 700 tours/min pendant 24 heures suivant le modèle de stress pour les Mab décrit par Mahler et al, Eur J Phar Biopharm 2005 ;59 :407-417. Des prélèvements ont été effectués à T₀, T_{30min}, T_{1h}, T_{3h}, T_{6h}, T_{12h} et T_{24h}. Les déterminations ont été réalisées en triplicate. Les méthodes d'investigation ont été: mesure de la turbidité avant et après centrifugation à 251(□min), 279 (□max) et 350, 410 et 550 nm (reflet de l'agrégation), détermination des rapports □min/□max avant et après centrifugation, dosage de la protéine non agrégée par méthode Bio-rad à T₀ et T₂₄, CLHP d'exclusion de gel (SEC ; mise en évidence d'une éventuelle fragmentation du B ou la formation d'agrégats solubles), CLHP ionique (CI ; modification éventuelle de la charge globale et solubilisation des agrégats dans la guanidine 6M pour évaluer le type de liaison engagée).

Résultats et discussion : L'agitation a induit une augmentation des Do pour toutes les longueurs d'onde étudiées : □ 251 et 279nm résultant d'un phénomène mixte (absorption UV du B et agrégation) et celles □ > 350 nm traduisant la formation d'agrégats avec une opalescence visible dès 30 min d'agitation. La cinétique d'agrégation a suivi un modèle polynomial d'ordre 3 avec n reflétant à la distance entre les particules (r >0.999) suggérant la formation d'agrégats de tailles différentes en fonction du temps et donc un rapprochement des distances intermoléculaires, favorisant l'attraction entre particules par liaisons de Van der Waals. Après centrifugation, les Do diminuent avec le temps pour □ □ 251 et 279 nm avec une baisse de 26% entre T₀ et T₂₄ due à une perte en Mab soluble par agrégation. Le dosage des protéines corrobore cette hypothèse avec une diminution de 26% entre T₀ et T_{24h}. Enfin, comme le ratio □min/□max est resté constant après centrifugation, ceci suggère que le B non agrégé n'est pas altéré. En SEC, le profil chromatographique reste inchangé mais une diminution des aires sous la courbe (AUC) est observée (-25%). En CI, des résultats similaires ont été obtenus avec une diminution des AUC de 16%. Enfin, la guanidine 6M (agent chaotrope) a permis la resolubilisation des agrégats démontrant que les liaisons engagées n'étaient pas de type covalent.

Conclusion : Cette étude démontre que le Bevacizumab est sensible à l'agitation.. Ce stress mécanique induit la formation d'agrégats non solubles mettant probablement en jeu des interactions hydrophobes entre molécules dont la structure tertiaire est partiellement ou totalement dénaturée (« unfolding »). Il ne semble pas que l'anticorps soit chimiquement modifié en terme de fragmentation et de charge ionique. Ces études doivent cependant être complétées (carte peptidique, électrofocalisation, activité anticorps) pour identifier d'éventuelles altérations plus subtiles de la structure secondaire lors de ce type de stress. Elles suggèrent enfin qu'il conviendrait de minimiser les stress mécaniques lors des manipulations (transports, dilution, administration) avec cette molécule.

INFLUENCE DU STRESS MECANIQUE SUR LA STABILITE DU CETUXIMAB

A. LAHLOU, B. BLANCHET, M. CARVALHO, A. ASTIER, M. PAUL

* UMR CNRS 7054, et Service de Pharmacie-Toxicologie, APHP, CHU Henri Mondor 94010 Créteil

Introduction : La stabilité des anticorps utilisés en cancérologie a été jusqu'alors peu étudiée. L'instabilité physique par formation d'agrégats peut non seulement induire une perte d'efficacité mais également provoquer des réactions immunoallergiques. Nous avons donc étudié l'influence du stress mécanique sur la stabilité du Cetuximab (C ; Erbitux®).

Matériel et Méthodes : Plusieurs lots ont servi à constituer un pool homogène. L'influence du stress mécanique sur la stabilité du C (2 mg/ml) a été évaluée après une agitation magnétique à 700 tours/min pendant 24 heures suivant le modèle de stress pour le Mab décrit par Mahler et al, Eur J Phar Biopharm 2005 ;59 :407-417. Des prélèvements ont été effectués à 7 temps différents : T₀, T_{30min}, T_{1h}, T_{3h}, T_{6h}, T_{12h} et T_{24h}. L'ensemble des manipulations a été réalisé en triplicate. Les méthodes d'investigation ont été les suivantes : mesure de la turbidité à 5 longueurs d'onde (□) : 251, 279, 350, 410 et 550 nm avant et après centrifugation (les deux premières □□ correspondent respectivement aux □ min et □ max, les 3 suivantes sont plus spécifiques de l'agrégation), détermination des rapports □ min/□ max avant et après centrifugation, dosage global de la protéine par méthode Bio-rad sur les prélèvements centrifugés à T₀ et T₂₄, CLHP d'exclusion de gel (SEC) afin de mettre en évidence une éventuelle fragmentation du C ou la formation d'agrégats solubles, CLHP ionique (CI) pour estimer une modification éventuelle de la charge globale et essai de solubilisation dans la guanidine 6M (agent chaotropique) pour évaluer le type de liaison engagée dans la formation des agrégats.

Résultats et discussion : L'agitation a induit une augmentation des Do pour toutes les longueurs d'onde étudiées : □ 251 et 279nm résultant d'un phénomène mixte (absorption UV du B et agrégation) et celles > 350 nm traduisant la formation d'agrégats avec une opalescence visible dès 30 min d'agitation. La cinétique d'agrégation a suivi un modèle polynomial d'ordre 3 avec n reflétant à la distance entre les particules (r >0.999) suggérant la formation d'agrégats de tailles différentes en fonction du temps et donc un rapprochement des distances intermoléculaires, favorisant l'attraction entre particules par liaisons de Van der Waals. Après centrifugation, les Do diminuent avec le temps pour □□ 251 et 279 nm avec une baisse de 23% entre T₀ et T₂₄ reflétant la perte en Mab soluble par agrégation. Le dosage protéique global corrobore cette hypothèse : diminution de 24% entre T₀ et T₂₄h. Enfin, comme le ratio □ min/□ max est resté constant après centrifugation, cela implique que le C non agrégé (soluble) n'est pas altéré. En SEC, le profil chromatographique reste inchangé mais une diminution des aires sous la courbe (AUC) est observée (-24%) en excellente corrélation avec la spectrométrie UV et le dosage protéique. En CI, des résultats similaires ont été obtenus avec également une diminution des AUC de 24%. Enfin, la guanidine 6M (agent chaotropique) a permis la resolubilisation des agrégats démontrant que les liaisons engagées n'étaient pas de type covalent et probablement hydrophobes ou Van der Waals.

Conclusion : Cette étude démontre que le cetuximab est particulièrement sensible à l'agitation. Ce stress mécanique induit la formation d'agrégats non solubles mettant probablement en jeu des interactions hydrophobes entre molécules dont la structure tertiaire est dénaturée (« unfolding »). Il ne semble pas que l'anticorps soit chimiquement modifié en terme de fragmentation et de charge ionique. Ces études doivent cependant être complétées (carte peptidique, électrofocalisation, activité anticorps) pour identifier d'éventuelles altérations plus subtiles de la structure secondaire. Elles suggèrent enfin qu'il conviendrait de minimiser les stress mécaniques lors des manipulations (transports, préparations) avec cette molécule.

ETUDE DE LA STABILITE D'UN COLLYRE A LA MITOMYCINE DOSE A 0,02 %

C. Bateau, H. Perrier, X. Cartan, F. Croissant, F. Lagarce, L. Lequay, M.-A. Clerc

Pôle pharmaceutique, CHU 4, rue Larrey 49933 Angers Cedex

Introduction : La mitomycine est un antinéoplasique, employée en ophtalmologie par voie oculaire dans les néoplasies de la cornée, ainsi que dans la prévention des récurrences de ptérygium. La stabilité de la mitomycine a déjà été démontrée dans divers solvants (NaCl 0,9%, eau PPI) mais à une concentration supérieure à 0,3 mg/ml. La stabilité varie de 1 jour à 4 semaines en fonction de la concentration et de la température de conservation. Le but de cette étude était de déterminer la stabilité de la mitomycine à 0,2 mg/ml dans une solution pour irrigation oculaire (Balanced Salt Solution, BSS), à différentes températures de conservation.

Matériel et méthodes : La préparation a été réalisée en triplicate à partir d'une solution commerciale de mitomycine, reconstituée extemporanément puis diluée dans le BSS pour obtenir une concentration de 0,2 mg/ml. Les flacons ont été conservés, à l'abri de la lumière, à + 4, + 20 ou - 20°C pendant 8 semaines. Les collyres ont été analysés à J₀, J₁, J₂, J₇, J₁₄, J₂₁, J₂₈ et J₅₆, sur différents paramètres physico-chimiques : pH, limpidité et teneur en mitomycine. Le principe actif a été dosé en HPLC, selon une méthode validée au laboratoire ($r^2 = 0,9982$, limite de détection = 1 µg/ml, limite de quantification = 4 µg/ml).

Résultats : Après 8 semaines, la concentration de mitomycine était inférieure à 90 % de la concentration initiale pour les échantillons conservés à + 20 et - 20°C (respectivement $72,6 \pm 1,7$ % et $27,5 \pm 10,0$ %). Pour les collyres conservés à + 4°C, la teneur en mitomycine était de $89,4 \pm 3,3$ %. Le pH était inchangé pour tous, à 6,5 alors que le mirage a mis en évidence des particules pour les échantillons conservés à - 20°C.

Discussion et conclusion : La perte de mitomycine observée à + 20°C est expliquée par une dégradation de la molécule (apparition de produits de dégradation en HPLC). A - 20°C, la diminution serait plutôt la conséquence de la formation de précipités piégeant le principe actif (particules observées au mirage).

Conserver la mitomycine dans le BSS à + 4°C permet d'obtenir une stabilité prolongée de la préparation pendant 6 semaines par rapport aux études antérieures réalisées à une température supérieure ou égale à -20 °C.

ERYTHROPOIETINE ET SYNDROME MYELODYSPLASIQUE : ENQUETE DE PRATIQUES

S.Pigneret¹, S.Cheze², C.Ollivier¹

¹ Service pharmacie, ² Service d'hématologie, CHU de Caen, avenue Georges Clemenceau, 14033 Caen Cedex

Introduction : Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont un groupe d'affections de la moelle osseuse aboutissant à des cytopénies qui touchent préférentiellement les sujets âgés. L'anémie est traitée essentiellement de façon symptomatique par des transfusions érythrocytaires et/ou par l'administration d'érythropoïétine recombinante (EPO), actuellement sans AMM dans les SMD. Le Groupe Français des Myélodysplasies (GFM) a émis des recommandations de bon usage et, récemment, une étude multicentrique a déterminé des facteurs prédictifs de réponse à partir d'une cohorte de 419 patients. Le but de ce travail a été d'évaluer les pratiques de prescription de l'EPO dans les SMD au CHU de Caen et de les comparer aux recommandations du GFM.

Matériel et méthodes : Cette étude rétrospective a consisté en une étude des dossiers des patients présentant un SMD ; les items retenus sont : le score pronostique IPSS, le taux d'EPO endogène préthérapeutique, les besoins transfusionnels, le taux et la durée de réponse, le type d'EPO prescrite, les posologies utilisées et l'éventuelle adjonction de G-CSF.

Résultats : 22 patients présentant un SMD ont été traités par EPO entre mars 2003 et mars 2006 (77% par EPO α ou β , -23% par darbepoétine). L'âge moyen était de 76 ans [63-88 ans] avec un sexe ratio de 1. 76% des patients avaient un SMD de faible grade (IPSS \leq 1) et 90% un taux d'EPO endogène < 500UI/L. Le taux de réponse a été de 73% (dont 56% de réponse majeure) et la durée moyenne de réponse de 6,7 mois [2,0-18,7 mois]. 67% des patients répondeurs (n=16) avaient un besoin transfusionnel inférieur à 2 culots globulaires (CG) par mois (moyenne : 1,13 CG/mois) versus 11% chez les patients non répondeurs (n=6) (moyenne : 2,5 CG/mois) (p<0.05). Les posologies d'initiation des EPO α et β étaient de 30000UI (n=10), 40000UI (n=2) ou 60000UI (n=5) par semaine ; pour 5 patients, la posologie de darbepoétine était de 300 μ g par semaine. Deux patients répondeurs ont eu une diminution de posologie (10000UI/sem et 30000UI toutes les 2 semaines) en conservant une réponse majeure. L'EPO a été poursuivie chez 3 patients non-répondeurs après 12 semaines de traitement ; l'augmentation de dose chez 2 de ces patients n'a pas entraîné de réponse. Aucun de ces patients n'a bénéficié d'adjonction de G-CSF.

Discussion/conclusion : Cette étude a permis de confirmer l'efficacité de l'EPO dans les SMD de faible grade et un faible besoin transfusionnel apparaît bien comme un facteur prédictif de réponse. Toutefois les pratiques de prescription restent hétérogènes au sein de l'équipe ; il semblerait intéressant de mettre en place un arbre décisionnel de modification de doses, d'adjonction de G-CSF et d'arrêt de traitement et d'en évaluer l'impact sur les pratiques de prescriptions.

CHIMIOEMBOLISATION : DE NOUVELLES TECHNIQUES INNOVANTES

V. Pioud, A. Lochard, M. Boulin, C. Pernot, MH. Guignard

Service Pharmacie-Stérilisation, CHU de Dijon, 2 bd du Maréchal de Lattre de Tassigny 21000 Dijon

Introduction : Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est une pathologie dont l'incidence ne cesse de croître. Son pronostic est mauvais et peu de traitements sont efficaces dans les situations métastatiques. A l'heure actuelle, la chimioembolisation, chez les patients atteints de CHC, correspond au seul traitement palliatif ayant prouvé son efficacité. Cependant, chaque équipe procède à la mise au point de sa propre formulation et de sa propre méthode de préparation, il apparaît donc clairement que cette technique reste largement perfectible. C'est pourquoi, depuis quelques années, de nouvelles techniques de chimioembolisation ont vu le jour. Le but de notre étude est d'évaluer la place de ces nouvelles techniques par rapport à la chimioembolisation actuelle, ceci afin de procéder à une éventuelle modification des pratiques.

Matériels et Méthodes : Les nouvelles techniques de chimioembolisation disposant d'un marquage CE, ou étant encore au stade d'essai clinique, ont été évaluées. Les avantages et les inconvénients de chacune des méthodes ont été comparés à la chimioembolisation « classique ».

Résultats : Quatre techniques ont été sélectionnées pour être comparées à la technique actuelle. Il en ressort que les radiologues et les gastro-entérologues s'orienteraient vers 2 techniques particulières : une technique initialement « dijonnaise » qui consiste en l'association pirarubicine-amiodarone-lipiodol et une technique utilisant des DC Bead® qui sont des microsphères chargées de doxorubicine. L'évaluation de 2 autres techniques, TheraSphere® qui sont des microsphères contenant de l'Yttrium-90 et Doxorubicine transdrug®, ne montre pas d'avantages satisfaisants (coût important, bénéfices insuffisants).

Discussion-Conclusion : Notre étude présente l'avantage de détailler et comparer les techniques les plus récentes de chimioembolisation. En revanche, les critères utilisés pour le comparatif sont majoritairement « techniques » (faisabilité, coût). Cette limite était inéluctable, la plupart des techniques n'ayant pas encore été évaluées de manière satisfaisante en pratique clinique. Il apparaît plus que jamais nécessaire d'inclure des patients dans des essais randomisés comparant les nouvelles techniques au traitement de « référence » du CHC, la chimioembolisation intra-artérielle lipiodolée. L'avenir de la prise en charge du CHC à un stade métastatique passera vraisemblablement par l'association de la chimioembolisation à un traitement antiangiogénique, le sorafénib (Nexavar®) devant prochainement obtenir l'AMM dans cette indication.

NON ADMINISTRATION DES POCHEES DE CHIMIOETHERAPIES : ANALYSE DES CAUSES ET DU COUT

S. Francart, S. Poullain-Termeau, S. Saizy-Callaert, A. Thébault

Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, Service Pharmacie, 40 avenue de Verdun, 94000 Créteil

Introduction : L'Unité de Reconstitution des Chimiothérapies assure la fabrication de l'ensemble des chimiothérapies prescrites dans l'établissement. Les préparations non administrées sont retournées à la pharmacie en vue de leur élimination. Cependant, elles peuvent être réutilisées si une dose identique est prescrite, à condition que la stabilité le permette, que le mode de conservation ait été respecté et que l'état de la poche soit intact. L'objectif de cette étude a été de déterminer le taux de non administration (NA) des poches fabriquées, d'identifier les causes en distinguant les responsabilités, et d'évaluer le coût de non qualité, dans le contexte de la tarification à l'activité.

Matériels et méthodes : L'étude a été menée sur une période de 6 mois à partir de mars 2007. Les données ont été extraites du registre de relevé systématique des retours des préparations qui mentionne la date, le produit et le dosage, la date de péremption, le motif de NA et l'éventuelle réutilisation. Les coûts ont été évalués à partir de la dose et du prix par mg sans prendre en compte le coût des dispositifs médicaux, ni celui de la main d'œuvre.

Résultats : Au cours des 6 mois, 4724 préparations ont été réalisées. 54 préparations, soit 1,14%, dont 41 potentiellement réutilisables, ont été retournées à la pharmacie. Le coût de l'ensemble des préparations non administrées a été de 13342 €. La réutilisation de 8 préparations a permis une économie de 2964 €, dont 2908 € de produits hors GHS (4 préparations) ; 21 préparations de produits hors GHS n'ont pas été réutilisées, ce qui représente une perte de 9750 €. Les produits les plus réutilisés ont été la gemcitabine (3/6) et le carboplatine (2/2). Cinq causes de NA ont été identifiées : état du patient (32 cas), erreur de prescription (10 cas), erreur de conservation (3 cas), erreur de manipulation au cours de l'administration ou de la préparation (5 cas), problème de communication (2 cas). La NA n'était pas prévisible (allergie, intolérance...) dans 17 cas, et aurait pu être évitée dans 35 cas (feu vert avant les résultats de biologie, mauvaise conservation, erreur de dose...). Dans 31 cas sur 35, la responsabilité de la NA peut être imputée aux services cliniques, ce qui représente un coût de 10470 €. Dans 4 cas, il s'agissait d'une erreur de prescription qui auraient dû être détectée par la pharmacie.

Discussion/Conclusion : La mise en place du relevé des retours des préparations non administrées était destinée à améliorer l'exhaustivité du recueil et du suivi des NA afin de faciliter la réutilisation des poches. Toutes les données nécessaires ont pu être recueillies, et l'économie réalisée par la réutilisation des poches est intéressante. Toutefois, la réutilisation d'un produit reste limitée par sa durée de stabilité, la fréquence des prescriptions et la variabilité de la dose prescrite, ceci indépendamment de la qualité du suivi des retours. La réduction des coûts liés à la NA passe donc par la prévention, notamment par une meilleure signalisation du mode de conservation, l'obtention de nouvelles données de stabilité, et une implication pharmaceutique toujours plus pointue dans le contrôle et le suivi de la prescription.

TOLERANCE ET EFFICACITE DU PEGFILGRASTIM (NEULASTA®) CHEZ L'ENFANT

B Pourroy¹, E Bausset¹, ME Kababri², A Rome², C Coze², JL Bernard², D Braguer¹ et N André²

¹ Service Pharmacie, CHU TIMONE. 264 rue saint Pierre. 13005 Marseille

² Service d'Oncologie Pédiatrique, CHU TIMONE. 264 rue saint Pierre. 13005 Marseille

Introduction. Les facteurs de croissance hématopoïétiques, et notamment le filgrastim (Neupogen®), sont largement utilisés chez les enfants traités par chimiothérapie anticancéreuse en vue de limiter le risque de neutropénie induite par l'emploi des agents cytotoxiques. Le pegfilgrastim (Neulasta®), un dérivé pégylé du filgrastim à demi-vie longue, est disponible depuis peu. Cette molécule a permis de réduire la fréquence d'administration, d'une injection quotidienne à une seule injection par cure de chimiothérapie, chez l'adulte neutropénique tout en conservant une efficacité et une tolérance satisfaisantes. Cependant, à ce jour, peu de données sont disponibles quant à son utilisation chez l'enfant.

Matériels et méthodes. Au cours de cette étude monocentrique rétrospective, nous avons évalué l'utilisation du pegfilgrastim chez des enfants de plus de 40kg sur une période de 26 mois dans un service d'oncologie pédiatrique. Une injection unique de pegfilgrastim à la dose de 100 µg/kg, sans dépasser la dose de 6 mg, a été administrée aux enfants ayant reçu une chimiothérapie myélosuppressive.

Résultats. Cent vingt six injections de pegfilgrastim ont été réalisées chez 28 enfants (11 filles et 17 garçons). L'âge et le poids médians étaient respectivement de 14,5 ans (12 à 18 ans) et 50,5 kg (40 à 82 kg). Le nombre total médian d'injections par enfant était de 4, variant de 1 à 14 injections par patient. L'incidence des neutropénies de grade 4 par cycle était de 48% et la durée moyenne de neutropénie de 3 jours (1 à 13 jours). La médiane du compte absolu de polynucléaires neutrophiles au nadir était de 0,425 Giga/L (0 à 9,9 G/L). Un épisode de neutropénie fébrile, résolu par antibiothérapie intraveineuse sans conséquences néfastes, est survenu lors de 18 cures sur les 126 réalisées (14%). La durée totale médiane du traitement antibiotique mis en place était de 5 jours (2 à 14 jours). Des douleurs osseuses et des maux de têtes étaient les effets indésirables les plus observés, concernant respectivement 4 et 2 enfants. Aucune corrélation n'a été établie entre le dose de pegfilgrastim administrée et la réponse hématologique des patients.

Discussion/conclusion. Au cours de cette étude, nous avons donc montré que l'utilisation du pegfilgrastim est possible chez l'enfant neutropénique suite à l'administration d'une chimiothérapie anticancéreuse. Cette molécule est bien tolérée et semble efficace dans cette population de patients et permet de réduire le nombre d'injections par rapport au filgrastim. Ces bons résultats nous ont conduit à débiter une nouvelle étude, actuellement en cours, pour comparer l'efficacité et la tolérance du pegfilgrastim par rapport à celles du filgrastim ainsi que pour élargir la population de patients aux enfants de moins de 40 kg.

Ce travail a été publié dans la revue *Anticancer Drugs*. 2007 Mar;18(3):277-81

DISPOSITIFS PORTABLES DE PERFUSION DU 5FU AU CHU DE TOULOUSE : ENQUETE DE SATISFACTION DES UTILISATEURS

E Frantz*, L Sottilé*, A Andissac, Y Créto, C Roumiguié, F Michenot, F Puisset, JM Canonge

Unité de Pharmacie Clinique Oncologique CHU de Toulouse 1, Place Baylac 31059 Toulouse

Introduction : Pour la perfusion continue de fluorouracile (5Fu) dans le cadre des protocoles de chimiothérapie des cancers colo-rectaux (Folfox, Folfiri), 2 types de dispositifs sont utilisés pour éviter 2 jours d'hospitalisation aux patients : soit le 5Fu est perfusé à l'aide d'un dispositif portable monovoie (Easy Pump, B-Braun) après administration des premières poches, soit la totalité du protocole est administré à l'aide d'une pompe portable multivoie (Mélodie ; Aguetant). L'objectif de ce travail était d'évaluer les avantages et inconvénients des différents dispositifs portables de perfusion.

Matériel et méthodes : Cette enquête a été réalisée à l'aide de trois questionnaires différents destinés aux patients, aux infirmières des services de gastro-entérologie et aux préparateurs des unités de Pharmacie clinique Oncologique. Ces questionnaires se présentaient sous la forme de questions à réponses fermées codifiées de 1 à 4 permettant de quantifier un indice de satisfaction des différents acteurs vis à vis des dispositifs utilisés sur le CHU. Les comparaisons d'indices moyens ont été réalisées selon le test de Mann et Whitney, les comparaisons de pourcentages selon le test du χ^2 .

Résultats : Les questionnaires de 23 patients interrogés ont pu être analysés (10 pompes multivoies Mélodie et 13 diffuseurs monovoie Easypump).

L'indice de satisfaction globale des patients était en faveur du diffuseur bien que non significatif ($p = 0,06$). Le diffuseur est plus confortable que la pompe mélodie ($p < 0,01$) et présente moins de risque d'incidents de perfusion ($p < 0,01$). En revanche le diffuseur semble moins précis que la pompe en terme de durée de perfusion ($p < 0,01$).

Pour les préparateurs le diffuseur est plus facile ($p < 0,05$) et plus rapide à préparer ($p < 0,05$).

L'indice de satisfaction globale des infirmières était en faveur du diffuseur ($p < 0,05$).

Discussion/conclusion : Il ressort de cette enquête que le diffuseur est préféré par les patients, les équipes soignantes et pharmaceutiques. La pompe multivoie mélodie représente un avantage théorique en terme de durée de perfusion à l'hôpital. Les facteurs responsables du temps de passage à l'hôpital étant multiples, cet avantage n'est pas noté par les patients. Ces résultats soutiennent l'utilisation plus large des diffuseurs.

* E Frantz et L Sottilé ont apporté une contribution identique à ce travail

**LA T2A A-T-ELLE DES EFFETS INDESIRABLES ?
Exemple du palifermin au Centre Hospitalier de Versailles**

Roth O.^[1], Chaumont M.^[1], Billon C.^[1], Rigaudeau S.^[2], Daronat M.^[1], Samdje F.^[1]

[1] Pharmacie, [2] Service d'hémo-oncologie, Centre Hospitalier de Versailles, 177 rue de Versailles 78150 Le Chesnay

Introduction : Le palifermin (Képivot[®]) est un facteur de croissance des kératinocytes indiqué dans la réduction de la mucite buccale chez les patients atteints d'hémopathie maligne recevant un traitement myéloablatif associé à une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques. La tarification en sus du GHS (4 600€ par cure) a facilité son utilisation de manière systématique dans le cadre de l'AMM. Devant l'interrogation des médecins sur le ratio bénéfice/risque, une étude rétrospective approfondie sur son utilisation a été réalisée.

Matériel et méthodes : Cette étude inclut 20 patients atteints de myélome ou de lymphome hospitalisés pour une greffe de cellules souches : 12 ont bénéficié du palifermin entre le 01/06/06 et le 30/06/07 (groupe palifermin) et 8 n'ont pas reçu ce traitement (groupe témoin). Les informations nécessaires (taux et nature des effets indésirables, taux de mucite, d'infection à point de départ potentiellement buccal et de recours à la nutrition parentérale (NP)) ont été recueillies après analyse de tous les dossiers patients.

Résultats : L'efficacité du palifermin a été mise en évidence : seulement 1% des patients traités ont développé une mucite (vs 50% dans le groupe témoin). Cependant, 66% ont eu des effets indésirables invalidants (toxidermie, faciès rouge et gonflé, langue blanche et dure, gorge douloureuse et difficultés à déglutir) nécessitant la prise d'antalgiques de palier III, l'arrêt du traitement pour 25% d'entre eux et un recours plus fréquent à la NP (58% vs 25%). Les données de la littérature montrent une utilisation moins fréquente de la NP dans les groupes de patients palifermin. Cette discordance de résultats peut être en partie expliquée par une mauvaise observance du rythme des administrations. L'analyse des dossiers a révélé que les plages de repos entre les administrations de palifermin n'étaient pas toujours respectées et les injections trop rapprochées peuvent exacerber la toxicité. Dans les deux groupes, 50% des patients ont développé une infection à point de départ potentiellement buccal.

Discussion/Conclusion : La fréquence et la nature des effets indésirables du palifermin étaient attendues, en revanche, leur intensité a fait perdre le bénéfice apporté par l'efficacité du produit. Cette étude a permis de corriger le schéma d'administration du palifermin, ainsi que d'en restreindre la prescription. Le remboursement en sus du GHS ne doit pas seul suffire à sa prescription. L'utilisation du palifermin est dorénavant discutée au cas par cas lors des réunions de concertation pluridisciplinaire.

ANALYSE DES FACTEURS DE NON ADMINISTRATION DE PREPARATIONS D'ANTICANCEREUX ET PROPOSITION DE MESURES PREVENTIVES

C. Tanguy, C. Loeuillet, R. Largeau, V. Cogulet, N. Mugnier, N. Borgnis-Desbordes.

Service de pharmacie , CHU Brest Hôpital Morvan, 2 avenue Foch 29609 BREST cedex

Introduction : Le CHU de Brest possède une unité centralisée de préparation des chimiothérapies anticancéreuses d'une activité de 21700 préparations en 2006. La centralisation des préparations est à l'origine de retours de préparations non administrées (PNA) dont le nombre et surtout le coût n'ont cessé d'augmenter depuis 2005.

L'objectif de ce travail est de mettre en lumière les causes de ces retours et de mettre en place des actions correctives.

Matériel et méthodes : Le circuit du médicament est informatisé avec le logiciel Chimio® (Computer engineering). Tous les retours effectués par les services sont enregistrés dans une base de données Access®.

Résultats : Le pourcentage des PNA, passé de 1,17% en 2005 à 1,61% en 2007, reste stable. Cependant, le coût total passe de 28397€ à 45930€ (résultat extrapolé à partir des 8 premiers mois de l'année 2007), soit une majoration de 61.7%. Cette élévation des coûts s'explique en partie par l'évolution des prescriptions : la part des thérapeutiques ciblées et coûteuses augmente et, parallèlement, les PNA de ces traitements sont en hausse. Les services de l'Institut de Cancérologie et d'Hématologie (80% des préparations) sont responsables de 80% des retours ; certains autres voient une nette augmentation du coût de leurs PNA, non proportionnelle au nombre de préparations demandées ; un effet site apparaît nettement pour les services concernés. Les raisons majoritairement relevées peuvent être non ou difficilement évitables : impossibilité de prévenir la pharmacie de l'annulation du traitement (aggravation de l'état clinique du malade, refus du patient, problème de voie d'abord,...) à 41%, ou évitables : problème de transmission d'informations à 9%, d'erreur de prescription à 10% et OK chimio prématuré du service à 7%.

Les retours de docétaxel, paclitaxel, oxaliplatine et rituximab (produits hors T2A) représentent 44% du montant total des retours et seulement 4,4% en quantité depuis le 1^{er} janvier 2005. Les préparations à base de fluorouracile sont à l'origine de 20,7% des retours et dues principalement à leur fabrication possible la veille de la cure. Les injections par voie intrathécale sont également souvent reportées car requièrent des conditions d'administration délicates.

Les actions à mener ciblent par conséquent essentiellement ces services et ces molécules.

Discussion/conclusion : La réinstauration d'un groupe de travail constitué de médecins, pharmaciens, préparateurs et d'infirmiers permettrait une amélioration de la qualité du circuit du médicament et de la communication. La nouvelle organisation en pôle de l'Institut de Cancérologie et d'Hématologie favorise la sensibilisation des services aux pertes financières engendrées par les PNA, action pouvant être renforcée par la diffusion du bilan des PNA aux services tous les six mois.

REACTIONS ALLERGIQUES AUX CHIMIOETHERAPIES : EXPLORATION, PRISE EN CHARGE ET IMPACT SUR LES DECISIONS THERAPEUTIQUES

R. Texier¹, M. Pouquerel¹, M. Baudon¹, E. Sevin*, M.P. Galais², M.C. Vergnaud³, B. Mosquet⁴ V. Chédru-Legros¹

CHU de Caen : ¹ pharmacie, ² hépato-gastro-entérologie, ³ allergologie, ⁴ pharmacovigilance * CLCC F. Baclesse

Introduction : Les réactions allergiques sont imprévisibles et peuvent compromettre le déroulement des chimiothérapies. Toutes les molécules cytotoxiques sont potentiellement allergisantes : les réactions sont des allergies de type I ou des pseudo-allergies avec libération d'histamine. Les cas de réactions allergiques survenues dans notre établissement ont été recueillis dans le but de mieux connaître les allergies liées aux anticancéreux pour les anticiper et évaluer la répercussion de ce changement pour le patient.

Matériel et méthodes : Les cas de réactions allergiques ont été recueillis rétrospectivement en analysant les dossiers des patients concernés. Ont été relevés : l'historique médicamenteux (chimiothérapies, prémédication, traitements concomitants), la description de l'allergie et les résultats des tests allergologiques. Les oncologues ont été interrogés pour savoir si selon eux, le changement de traitement avait pu constituer une perte de chance pour le patient. Les cas n'ayant pas été notifiés ont été transmis au service de pharmacovigilance pour établir l'imputabilité des traitements. Une recherche bibliographique sur les hypersensibilités aux anticancéreux a été effectuée sur Medline®.

Résultats : Trois prescripteurs ont signalé 23 cas de réactions chez 14 patients (8H/6F =58,4 ans), dont 1 réaction croisée, mais aucune n'a été déclarée en pharmacovigilance. Treize patients sont suivis pour cancers et 1 pour infarctus du myocarde ayant nécessité la pose d'un stent avec du paclitaxel. Les patients ont présenté des réactions simples ou multiples : hypersensibilité de grade 1/2 (classification NCI) pour 14 patients et grade 3/4 pour 9 d'entre eux. Les molécules impliquées sont le paclitaxel (5), le carboplatine (5), la doxorubicine (3), la gemcitabine (2), l'oxaliplatine (2), le cetuximab (2), le cisplatine (1), le docétaxel (1). Neuf patients ont subi des prick-test et un seul un protocole de désensibilisation s'avérant inefficace et constituant une perte de chance pour le patient selon le prescripteur. La recherche bibliographique montre que les molécules fréquemment impliquées sont les anticorps monoclonaux (15-20% pour le cetuximab), le paclitaxel (8-45%), les sels de platine (15 -20%). Les réactions croisées sont difficiles à mettre en évidence, elles semblent exister avec les dérivés du platine (aucune n'a été décelée dans notre étude) et entre la vinorelbine et la gemcitabine. Pour les protocoles contenant des sels de platine, du cetuximab ou du paclitaxel, une prémédication est nécessaire, celle-ci a été administrée pour tous les patients de l'étude traités par cisplatine, les deux tiers de ceux traités par carboplatine et paclitaxel, et la moitié de ceux traités par cetuximab.

Discussion/conclusion : Lors d'une réaction allergique, il n'existe pas toujours d'alternative thérapeutique. L'attitude du clinicien est de prévenir les réactions ou récurrences par une modification de la vitesse de perfusion, un monitoring ou une désensibilisation (platines, paclitaxel, gemcitabine). Les explorations allergologiques peuvent être intéressantes pour préciser la molécule responsable mais nécessite un délai trop long (2 mois) face aux impératifs de traitement.

UTILISATION DES DONNEES DE LA T2A POUR MESURER L'IMPACT ECONOMIQUE A COURT TERME D'UNE AUGMENTATION DE L'ACTIVITE DE RECONSTITUTION DE CHIMIOETHERAPIES EN UNITE CENTRALISEE

T. TIPHINE, E. SECHET, F. RIAUD, J.-C. FREVILLE

Pharmacotechnie, CHD La Roche Sur Yon (Vendée)

Introduction : Début juillet 2007, les préparations de chimiothérapies du service d'oncoradiothérapie ont été centralisées à la pharmacotechnie, en parallèle au déploiement du logiciel de prescription Chimio®. Cette activité représente le passage prévisionnel de 10 000 à 15 000 reconstitutions par an. L'objectif de cette étude est d'utiliser les données de la T2A pour évaluer l'impact économique à court terme de ce regroupement en matière de destructions de reliquats et d'économies réalisées pour les molécules facturées en sus des prestations d'hospitalisation (« hors T2A »).

Matériel et méthodes : Pour une quinzaine de molécules hors T2A, nous avons déterminé de façon prospective de juin à août 2007, le nombre de fabrications, les reliquats détruits et les quantités théoriques économisées par rapport à une activité non centralisée (pas de conservation des reliquats mais utilisation des différents dosages disponibles).

Résultats : Chaque mois, les molécules hors T2A représentent environ 40% des préparations et 97% des coûts. L'activité a augmenté de 54% entre juin et août, en nombre de préparations comme en coût. Les destructions de reliquats représentent un montant stable d'environ 20 000 € par mois. La part des reliquats détruits rapportée aux dépenses totales diminue progressivement de juin à août (6,4% versus 3,8%). Pour la plupart des molécules, la progression des destructions de reliquats est inférieure à la progression des dépenses. Ainsi, les destructions et les dépenses sont respectivement multipliées par 3,2 et par 4,9 pour le cetuximab ; par 0,3 et par 1,7 pour le docétaxel ; par 0,4 et par 1,0 pour le paclitaxel ; mais par 2,0 et par 1,3 pour l'épirubicine.

Discussion/conclusion : L'augmentation d'activité permet de réaliser des économies notables sur les quantités de reliquats détruites et de majorer les économies liées à la centralisation. Ces économies s'expliquent notamment par le regroupement de patients de différents services pour les molécules dont les reliquats ne peuvent être conservés (bevacizumab, cetuximab, docétaxel) et par l'utilisation de reliquats initialement détruits dans le service de soins (irinotecan, oxaliplatine, paclitaxel). Cependant, le peu d'impact observé sur certaines molécules à faible rotation (épirubicine, navelbine) indique les limites des avantages économiques de la centralisation.

Ce suivi prospectif des destructions de reliquats et des économies théoriques par rapport à une activité non centralisée nous a permis de valider les choix techniques réalisés pour optimiser notre production et nos délais de fabrication. Ainsi, pour la plupart des médicaments, nous n'utilisons qu'un seul des différents dosages disponibles et nous travaillons dans deux isolateurs, sans imposer la préparation d'une molécule hors T2A donnée dans un isolateur dédié. Cet exemple illustre l'une des utilisations possibles des données de la T2A comme indicateur de l'efficacité d'une activité de reconstitution centralisée.

IMPACT DE LA MODELISATION INFORMATIQUE SUR LA PLANIFICATION DES PREPARATIONS DE CHIMIOETHERAPIES

JF. Tournamille¹, V. André¹, A. De Laguerenne¹, A. Mazier², J.C. Billaut², A. Junchat¹, D. Antier¹

¹CHU de Tours, centre Henry Kaplan, Pharmacie Bretonneau, 2 Bd Tonnellé, 37 044 Tours cedex

²Laboratoire d'informatique, Université François Rabelais de Tours, 64 avenue Jean Portalis, 37 200 Tours

Introduction : L'unité de Biopharmacie Clinique Oncologique de l'Hôpital Bretonneau réalise environ 20 000 préparations par an pour quasiment toutes les spécialités d'onco-hématologie. Les objectifs de l'unité sont entre autre de livrer les préparations dans l'heure lorsque les prescriptions ont été planifiées pour les services d'hospitalisation de jour et dans l'heure et demi dans le cas contraire. La difficulté réside dans la cohérence des flux de production pour réaliser les bonnes préparations au bon moment. La solution a été réalisée par modélisation informatique des charges avec des paramétrages précis selon une méthode d'algorithme heuristique. La rationalisation des lancements a ainsi permis de passer d'un mode manuel de lancement approximatif à un lancement guidé par l'application avec un niveau de visibilité du volume de production sans précédent.

Matériel et méthodes : La production est assurée sur 4 postes de travail (2 isolateurs 2 postes) définissant 4 lignes de production en sortie dynamique. L'application permet de proposer une charge type de 1 à 12 préparations sur l'un ou l'autre des isolateurs. Les préparations anticipées par une mise en attente pour les hôpitaux de jour permettent de stériliser les paniers de façon à ce tout soit prêt à fabriquer dans l'isolateur dès l'arrivée du patient. Le temps gagné est celui de la validation pharmaceutique, de la préparation du plateau, du contrôle et du temps de stérilisation (25 min au total). Tenant compte des disponibilités de chaque poste (en fonction des ressources internes), des durées de préparations et des priorités, la programmation propose, l'utilisateur opère.

Résultats : Les tests ont permis d'optimiser la répartition des tâches en fonction des besoins et des heures diminuant l'attente de façon significative pour tous les services avec des planifications de stérilisation différentes de celles utilisées sans l'application. D'un point de vue interne, la planification a permis d'éviter l'embolisation des isolateurs par des préparations non urgentes, une marge de sécurité en cas d'urgence de traitement et un gain de place non négligeable de la surface de travail. La moyenne des charges se situe alors à 7 paniers à la fois.

Discussion/conclusion : Le volume des sas de stérilisation incite les opérateurs à charger au maximum les sas avec les 12 places disponibles sans tenir compte du travail déjà présent dans l'isolateur ni du temps de préparation de certains produits (carmustine, melphalan, dacarbazine). Ajoutant la problématique des attentes avec certains patients retardés, annulés, il paraissait très difficile de définir mais surtout de prendre le temps de définir la charge optimale. La présentation avec code couleur permet une parfaite compréhension du volume de travail à venir incitant l'utilisateur à reporter les tâches les moins urgentes. Actuellement en production, cet outil a rationalisé et lissé la production. La simple saisie du produit et de son heure de fabrication permet à l'outil de proposer une planification cohérente sans équivalent.

MISE EN PLACE D'UN SYSTEME CLOS SECURISE POUR ADMINISTRATION DES CHIMIOETHERAPIES ANTICANCEREUSES ET AUDIT DE PRATIQUES

L Vergely, D Castel, A.Chauvin, MC Douet

Unité Centrale de Préparation des Cytotoxiques, Hôpital Arnaud de Villeneuve. 371 Avenue du Doyen Giraud
34295 MONTPELLIER Cedex 5

Introduction : En 2001, une formation des infirmières aux bonnes pratiques de chimiothérapie nous a fait découvrir des habitudes de travail non conformes, concernant particulièrement la déperçusion des poches pour rinçage final de la ligne de perfusion. Cette formation a également révélé l'absence de conscience par les infirmières du risque de contamination chimique, lors de ces gestes non conformes, et lors de la manipulation des déchets ou des excréta. Ce constat inquiétant a été l'argument à l'implantation au CHU de Montpellier d'un dispositif sécurisé pour l'administration des chimiothérapies, le CYTOSET®(Codan). Ce perfuseur multivoies (2 ou 4 voies) apportant en effet une connexion à sec et luer lock de poches pour perfusion et une voie dédiée pour le rinçage complet de la ligne de perfusion, permet une utilisation optimale de la dose préparée sans risque de contamination chimique des infirmières.

Matériel et méthodes : Un test préliminaire concluant a été réalisé en 2003 dans une unité d'hôpital de jour, assorti d'une étude économique. Ceci a permis d'envisager la généralisation du dispositif sur l'établissement après 3 mois de formation des infirmières. Un audit d'observation des pratiques associé à la diffusion d'un questionnaire de satisfaction anonyme a été réalisé après 1 an d'utilisation du nouveau dispositif.

Résultats : l'étude préliminaire a montré la satisfaction des infirmières en termes de sécurité et maniabilité, ainsi qu'un gain de temps de 30% sur une chimiothérapie dite complexe. Le dispositif est actuellement utilisé dans plus de 20 unités de soins différentes. L'audit de pratiques réalisé dans 10 unités (27 observations recueillies) a montré : 100% de respect de la non-déconnexion poche-perfuseur en fin de chimiothérapie, 88% de respect du rinçage entre chaque cytotoxique. 100% des infirmières interrogées se sont dites satisfaites ou très satisfaites par la maniabilité et la sécurité du dispositif, 94% jugeant gagner du temps avec le Cytoset®

Discussion/conclusion : Après 1 an d'utilisation du nouveau dispositif Cytoset®, l'audit a montré que le personnel infirmier adhérait aux nouvelles pratiques. La satisfaction globale du personnel est conforme à l'étude préliminaire.

Le coût annuel de ce dispositif pour l'établissement de 25 000 € est acceptable compte tenu de la qualité et de sécurisation d'administration de la chimiothérapie apportée au patient et au personnel soignant.

PREPARATION DES ANTICANCEREUX PAR LA PUI ET CONTRAT DE BON USAGE

A. Wibaux, G. Maton, V. Moinard, C. Delette

; Pharmacie Centre Hospitalier Victor Provo, Bd Lacordaire, 59056 Roubaix cedex 1

Introduction : Dans le cadre du contrat de bon usage, notre pharmacie à usage intérieur (PUI) a ouvert son unité de préparation des traitements anticancéreux en janvier 2007. Pour orienter notre mode de fonctionnement, nous avons établi un questionnaire, comportant trois parties intitulées informations générales, préparations et isolateur, adressé à un grand nombre de PUI via l'ADIPH.

Matériel et méthodes : L'objet de ce questionnaire est de valider les pratiques mises en place dans cette unité et d'optimiser notre système d'assurance qualité. Après analyse de l'ensemble des réponses, certaines PUI ont été recontactées pour obtenir des compléments d'information.

Résultats : 17 PUI ont répondu à notre questionnaire dont le nombre de préparations par an est : + de 10000 (7), 5 à 10000 (4), - de 5000 (7).

82% préparent les anticorps monoclonaux, 76% retirent les flip-off dans l'isolateur.

La fréquence moyenne des stérilisations-désinfections générales est de 1 par mois.

Discussion/Conclusion : Les décisions prises à la suite de cette enquête ont été de:

- ne pas préparer les anticorps monoclonaux considérés comme non cytotoxiques par les laboratoires dans l'isolateur pour éviter une contamination chimique.
- maintenir une stérilisation-désinfection générale par mois, comme préconisée par le constructeur.
- retirer les flip-off dans l'isolateur à l'exception des capsules métalliques qui sont retirées à l'extérieur pour éviter le percage des gants du manipulateur.

Cette analyse nous a conforté dans les choix pris à l'ouverture de l'unité de préparation des anticancéreux, conformes aux bonnes pratiques de pharmacie hospitalière.

La reprise d'ici fin 2007 des préparations destinées à l'administration intrathécale et du Mabcampath[®], seul anticorps monoclonal dont la manipulation et la préparation nécessitent des précautions particulières, nous permettra de répondre pleinement au contrat de bon usage.

**LA SPECTROMETRIE DE MASSE APPLIQUEE A L'OPTIMISATION DES TRAITEMENTS, PAR
EPOETIN BETA, DE L'ANEMIE DES PATIENTS ATTEINTS DE TUMEURS MALIGNES NON
MYELOIDES.**

F. Xuereb^{1,2}, J.M. Schmitter², S. Chaignepain², M.C. Saux¹, D. Breilh¹

¹EA 2968 Laboratoire de Pharmacocinétique Clinique, Université Victor Segalen Bordeaux II et Pharmacie Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

²UMR 5248 CBMN Laboratoire de Spectrométrie de Masse des Macromolécules Biologiques, Institut Européen de Chimie et de Biologie (IECB), Pessac

Introduction : L'Epoetin beta (EPO β) est une glycoprotéine humaine recombinante qui permet de corriger l'anémie des patients dialysés (IRC). Elle a montré plus récemment un intérêt dans la prévention et le traitement de l'anémie induite par la chimiothérapie anticancéreuse des adultes atteints de tumeurs solides et liquides, et traités par chimiothérapie anticancéreuse à des doses de 30 000 à 60 000 UI/s. La mise au point d'une méthode analytique sensible, spécifique et reproductible s'impose pour individualiser et optimiser les traitements, chez les patients non répondeurs mais aussi chez les répondeurs pour déterminer les doses d'entretien efficaces. La stratégie développée est basée sur l'isolement de l'EPO médicament des protéines plasmatiques par chromatographie d'affinité couplée à la spectrométrie de masse des fragments de peptides qui est actuellement une technique de référence en protéomique.

Matériel et méthodes : Une première étape d'isolement de l'EPO dans le plasma humain préalablement surchargé avec une quantité connue d'EPO β est réalisée sur colonne d'affinité pour les sept protéines majoritaires du plasma (Spin Cartridge HU-7 Agilent Technologies). L'EPO β isolée, accompagnée des protéines plasmatiques minoritaires est dessalée puis concentrée par chromatographie liquide haute pression sur colonne Aquapore BU-300 7 μ , 30x2.1mm Perkin Elmer. La fraction d'intérêt est collectée et soumise à digestion trypsique selon un ratio enzyme/protéines totales de 1/50 (m/m) en milieu tamponné. L'échantillon de peptides trypsiques obtenu est incorporé après dessalage à un volume équivalent d'une solution d'Acide α -cyano-4-hydroxycinnamique en vue de l'analyse sur MALDI-Q-TOF Premier Waters en mode MS puis MS/MS (analyse des ions fragments).

Résultats : Des peptides d'EPO β de masse 924.47 Da, 1615.76 Da et 2526.33 Da ont été mis en évidence en MALDI-TOF-MS dans un échantillon plasmatique d'EPO β . Ces masses sont présentes dans un plasma sans EPO médicament préparé et analysé dans les mêmes conditions excepté la masse 2526.33 Da spécifique au médicament. Lors d'une seconde étape d'analyse en mode MS/MS, des fragments propres à l'EPO sont identifiés et confirment l'appartenance du peptide 2526.33 Da à la protéine d'intérêt thérapeutique (LOD = 400 fmol/ μ l).

Discussion/Perspectives : Cette stratégie intéressante puisqu'elle est transposable au dosage plasmatique d'autres médicaments protéiques, nécessite pour l'EPO β d'améliorer la LOD par la mise en place d'une colonne d'affinité de plus grande capacité associée à une chromatographie couplée à un spectromètre de masse plus sensible.

PRISE EN COMPTE DU PROCESS DE FABRICATION DES CHIMIOETHERAPIES ANTI-CANCEREUSES DANS L'EVALUATION ET L'ACHAT DE CES MEDICAMENTS

CHOPARD Virginie (1), POISSON Nicole (2), BONAN Brigitte (3).

(1) Pharmacie - CH Jean BOUVERI – 71300 MONTCEAU LES MINES

(2) UF Evaluation Achats des Médicaments – EPBU (C. DOREAU) - AGEPS - 7, rue du Fer à Moulin - 75005 PARIS

(3) Pharmacie – Hôpital européen Georges POMPIDOU – 75015 PARIS

Introduction : Dans le contexte de centralisation de fabrication des chimiothérapies anti-cancéreuses, l'achat de spécialités de concurrence doit s'adapter à cette nouvelle pratique. Les médicaments cytotoxiques ont été regroupés sur une même procédure d'Appel d'Offres (AO) pour permettre une analyse spécifique de cette classe. L'objet de notre travail a été de déterminer et d'analyser les critères techniques permettant de choisir des spécialités adaptées à ces contraintes techniques.

Matériel - Méthode : Les pharmaciens responsables des unités de préparations oncologiques ont été réunis pour définir leurs besoins et déterminer les éléments à fournir dans les dossiers techniques de réponses à l'AO. Ceci nous a permis d'accentuer :

- l'aspect « qualité » : demande d'études de stabilité des médicaments validées avant et après dilution dans le solvant d'administration, précisant tous les paramètres de conservation (contenant, température, lumière)
- l'aspect « sécurité » : favoriser l'utilisation de solution prête à l'emploi, privilégier des conditionnements dits « sécurisés » et permettant une identification optimale, demande d'études de décontamination des flacons en fin de process de fabrication avec quantification des résidus.

Résultats - Discussion : Des tableaux comparatifs sont établis pour analyser chaque offre. La pondération des critères de choix permet d'accorder un poids important aux conditionnements sécurisés, aux données de stabilité des différentes spécialités après dilution et la décontamination des flacons respectivement 15%, 20% et 10% de la note globale lors du dernier AO.

Le choix d'une offre conditionne l'organisation du circuit de fabrication des chimiothérapies anti-cancéreuses dans les hôpitaux (possibilité de préparer des chimiothérapies de façon anticipée pour une meilleure répartition du travail ou dans le cadre d'hospitalisation à domicile), c'est pourquoi les pharmaciens gérant les unités de préparation oncologiques sont très impliqués. Ce choix a aussi un impact financier en diminuant les gaspillages de produits.

Conclusion : Les industriels prennent conscience que des critères techniques tels que stabilité et décontamination, doivent être renseignés pour que leurs spécialités soient retenues en marché. Des études complémentaires sont demandées y compris pour les génériques. Un groupe de travail de pharmaciens hospitaliers appuyés par la SFPO analysent les données de stabilité de la littérature. Ces résultats seront pris en compte lors des prochains AO.

INDEX DES AUTEURS

A

Alessandra C. · 26
Alfonsi R. · 18, 49
Allenet B. · 76
Ancel M. · 61, 62
Andissac A. · 91
André N. · 90
André V. · 28, 96
Antier D. · 28, 96
Ardisson V. · 75
Astier A. · 16, 27, 49, 84, 85
Auer N. · 78
Auger A. · 47, 48
Aulagner G. · 81

B

B. Hebert · 51
Bareau C. · 86
Baroukh MD. · 74
Basuyau F. · 60
Baudon M. · 94
Baudon-Lecame M. · 70, 73, 74
Bausset E. · 90
Baylatry M. · 46
Bedane C. · 34
Bedryjowski F. · 72
Bekhtari K. · 40, 41, 71
Bellanger A. · 19, 22, 23
Ben Zirar S. · 49
Beretz L. · 64
Berge M. · 20
Berhoune M. · 22, 23
Bernard JL. · 90
Berroneau A. · 24, 39
Berthe A. · 25
Bertholle V. · 81
Bertrand C. · 75
Bertrand F. · 26
Bilger K. · 64
Billaut JC. · 96
Billiout R. · 30
Billon C. · 92
Blanc A. · 25
Blanc F. · 67
Blanchet B. · 16, 27, 84, 85
Bleyzac N. · 81

Bohand X. · 77
Bonan B. · 53, 100
Bonnevay C. · 52, 81
Bontemps H. · 35, 36
Borgnis-Desbordes N. · 58, 67, 93
Bossart S. · 81
Bouchat S. · 80
Boudjarane J. · 63
Boulin M. · 57
Bouret C. · 81
Bousquet C. · 28
Bousquet G. · 38
Boutayeb S. · 38
Braguer D. · 14, 59, 63, 90
Breilh D. · 24, 39, 99
Brion F. · 25
Broussard P. · 29, 33, 68
Brun A.S. · 34
Burde F. · 30, 37

C

Caillot D. · 57
Calmels D. · 68
Calop J. · 76
Cals L. · 26
Canonge JM. · 91
Caquas S. · 31
Cartan X. · 86
Carvalho M. · 16, 84, 85
Castel D. · 97
Chaignepain S. · 99
Charlety D. · 76
Charpiat B. · 81
Chatillon F. · 36
Chaumont M. · 92
Chauvin A. · 97
Chazal S. · 33
Chedru-Legros V. · 70
Chédru-Legros V. · 73, 74, 94
Chemelle M. · 32
Chevrier R. · 29, 33, 68
Cheze S. · 15, 51, 87
Chopard V. · 100
Clerc MA. · 86
Cogulet V. · 58, 67, 93
Cournède A. · 34
Coursier S. · 35, 36
Cousin C. · 44, 45, 46
Coze C. · 90

Craveur C. · 78
Créto Y. · 91
Croissant F. · 86
Cudel M. · 35, 36
Cuq A. · 69
Cuvillier P. · 37

D

D'Artigue C. · 56
Dalenc F. · 72
Danielou A. · 21
Daouphars M. · 60
Daronat M. · 92
De Laguerenne A. · 28, 96
Decrozals F. · 72
Degrassat A. · 38
Delbecque L. · 52, 81
Delette C. · 98
Delobel C. · 35
Démazure M. C. · 37
Denis L. · 12
Descoutures JM. · 20
Desroches MC. · 23
Devictor B. · 12
Devys C. · 60
Djabarouti S. · 24, 39
Doly M. · 33, 68
Doucet J. · 52
Douet MC. · 65, 97
Duban M. · 32
Dubié MP. · 69
Dubost JL. · 33
Duffaut F. · 12
Duran S. · 42, 43

E

Eiden C. · 40, 41
Eschalier A. · 29
Esterni JP. · 26

F

Fabre G. · 41
Fadwa El-Kouari · 22, 23
Falaschi L. · 42, 43
Fargeot P. · 32
Farinotti R. · 22, 23
Farsi F. · 50
Faure P. · 11, 38

Favier B. · 46, 47, 48, 50, 54
Favier M. · 44, 45, 46
Favrat JL. · 22
Favre R. · 12
Fernandez C. · 23, 54
Flanzy V. · 72
Florin L. · 36
Fontenoy C. · 55
Fougereau E. · 42, 43
Foulon O. · 77
Fournier C. · 29
Francart S. · 89
Frantz E. · 91
Freville JC. · 95

G

Galais MP. · 94
Galy G. · 47, 48
Garcia E. · 47
Gauthier G. · 14
Gauthier R. · 33
Genet P. · 20
Gibaud S. · 49
Gilquin MJ. · 79
Ginhoux M. · 47
Girard R. · 52
Goeury D. · 19
Gourdier B. · 30
Guibaud I. · 80
Guignard MH. · 57, 66, 88

H

Hassani L. · 19
Hellot M. · 52
Helvig A. · 42, 43
Henry A. · 81
Herbrecht R. · 64
Honore S. · 14
Hulin A. · 27
Hustache-Foster C. · 76

J

Jaumouille E. · 78
Johnson H. · 51
Joly A.C · 46
Junchat A. · 96

K

Kababri ME. · 90
Kerob D. · 38
Khalfh C. · 53
Khalifé A. · 18, 80
Korb V. · 53
Krug E. · 21

L

L. Gilles · 50
Labidi SI. · 47
Labrosse H. · 54
Lacroix J. · 31
Lafaurie M. · 55
Lagarce F. · 86
Lagarde A. · 34
Lahille B. · 56
Lahlou A. · 16, 27, 84, 85
Laine J. · 22
Lalléchère S. · 57
Largeau R. · 58, 93
Larhantec G. · 58
Latour JF. · 50, 54
Laure D. · 31
Laurent M. · 60
Le Garlantezec P. · 77
Le Maignan C. · 38
Lebbe C. · 38
Legras E. · 59
Lelièvre B. · 60
Lemaignier-Nueffer C. · 61, 62
Lemoine A. · 63
Lequay L. · 86
Levêque D. · 64
Leynia de la Jarrige P. · 60
Lhéritier E. · 74
Lhuillier A. · 65
Lidouren G. · 13
Lioure B. · 64
Lochard A. · 57, 66, 88
Loeuillet C. · 58, 67, 93
Loridant S. · 29, 33, 68
Lortal B. · 72

M

Macro M. · 51
Madelaine-Chambrin I. · 11, 38
Maille N. · 26
Malosse F. · 40, 41

Mangin P. · 79
Maniouloux C. · 69
Mantelin M. · 32
Margot C. · 70
Mariescu S. · 61
Martelli N. · 71
Martin J. · 13
Maton G. · 98
Maubert M.A. · 19
Mazier A. · 96
Menanteau M. · 55
Mercier C. · 12
Mercier D. · 72
Michenot F. · 91
Miocque S. · 73
Misset JL. · 38
Moinard V. · 98
Monjanel S. · 12
Morice E. · 73, 74
Morchon E. · 75
Morin-Légier N. · 31
Moser V. · 76
Mosquet B. · 94
Mugnier N. · 58, 67, 93
Mullot H. · 77
Mullot JU. · 77

N

Naveau Ploux C. · 78
Ngo MD. · 21
Nguyen M. · 11, 38
Nicolas N. · 79
Noirez V. · 18, 80
Nouyrigat P. · 26

O

Ollivier C. · 15, 51, 87

P

Paillet C. · 81, 82, 83
Passelac A. · 26
Paul M. · 16, 84, 85
Paysant M. · 25
Pecquenard L. · 78
Pedeboscq S. · 56
Pernot C. · 57, 66
Perrey J. · 44, 45
Perrier H. · 86

Petit-Laurent F. · 35
Peynaud D. · 81
Philibert L. · 40
Philippe S. · 15, 21
Pigneret S. · 87
Pinguet F. · 40, 41, 71
Pioud V. · 66, 88
Pivot C. · 81, 82, 83
Plagne M. · 68
Planus C. · 52, 81
Plassart F. · 20
Plichon P. · 28
Poisson N. · 100
Pometan JP. · 56
Poujol S. · 40, 41, 71
Poullain-Termeau S. · 89
Pouquerel M. · 94
Pourroy B. · 59, 63, 90
Puisset F. · 91

R

Ratsimbazafy V. · 13
Rault A. · 15
Reman O. · 15
Renzullo C. · 81, 82, 83
Rey C. · 76
Rey J.B. · 30
Riaud F. · 95
Rieutord A. · 25
Rigaud B. · 34
Rigaudeau S. · 92
Rioufol C. · 52, 81
Rivera P. · 72
Robein-Dobremez MJ. · 76
Roguedas AM. · 58
Rome A. · 90
Roncalez D. · 61, 62
Rosant D. · 65
Rosca C. · 12
Roth O. · 92
Roumiguié C. · 91
Roux C. · 44, 45
Roy S. · 23
Rumilly F. · 79

S

Saizy-Callaert S. · 89
Sambarino A. · 81, 82
Samjee F. · 92
Santucci R. · 64

Saux M.C. · 24, 39, 99
Savet M. · 25
Savry A. · 59
Schmitter JM. · 99
Schwiertz V. · 52
Sechet E. · 95
Sevin E. · 94
Socquet-Juglard C. · 66
Sottilé L. · 91
Soulairol I. · 65

T

Tanguy C. · 67, 93
Tchiknavorian X. · 26
Texier R. · 94
Thébault A. · 89
Theveniaud L. · 57
Thomaré P. · 55
Thomas C. · 33
Tilleul P. · 46
Tiphine T. · 95
Tisserand N. · 76
Tolla C. · 20
Touchard L. · 78
Tournamille JF. · 28, 96
Tubiana-Mathieu N. · 13

V

Vergely L. · 65, 97
Vergnaud MC. · 94
Vergne E. · 77
Verniere V. · 33
Véron N. · 31
Vidal AM. · 78
Villano L. · 59, 63
Vilmer C. · 38

W

Wibaux A. · 98

X

Xuereb F. · 24, 39, 99

Z

Zenut M. · 29

LISTE DES PARTICIPANTS

CIV.	NOM	PRENOM	ETABLISSEMENT	ADRESSE 1	ADRESSE 2	CP	VILLE
Mme	ABITBOL	Merry	Pharmacie Garnier		20 Bd J Garnier	06000	NICE
Mme	ACKERMANN	Monique	Pharmacie Interhospitaliere de la Côte	Service pharmacie	Chemin du Cret 2	CH 1110	MORGES
Mr	AFFLATET	Alain	Société ACCOSS		92 Av du colonel Fabien	94 408	VITRY sur SEINE
Mr	AILLAUD	Thierry	Laboratoire BMS		3 rue Joseph Monier	92 506	RUEIL MALMAISON
Mr	ALALOUF	Stéphane	PHARMACIE ALALOUF		5 rue St Pantaleon	31000	TOULOUSE
Mme	ALALOUF	Joelle	PHARMACIE ALALOUF		5 rue St Pantaleon	31000	TOULOUSE
Mme	ALBERTINI	Marie-Claire	Laboratoires MERCK SHARP & DOHME CHIBRET		61 rue de Courcelles	75008	PARIS
Mr	AMADEI	Jacques	CH de BASTIA	Service pharmacie	Faloonaja BP 680	20604	BASTIA Cedex
Mr	AMIRAUT	Pascal	Laboratoire SANOFI AVENTIS		9 Bd Romain Rolland	75159	PARIS Cedex 14
Mr	ANDORRA	Jean Louis	PHARMACIE St Antoine		341 Chemin de la Ginestère	06200	NICE
Mme	ANDRE	Virginie	CHU Bretonneau - Centre Régional de Cancérologie	Service pharmacie	2 bd Tonnellé	37044	TOURS Cedex 9
Mr	ARNAUD	Philippe	Hôpital BICHAT	Service pharmacie	46 rue Henri Huchard	75018	PARIS
Mr	ASTIER	Alain	CHU Henri Mondor	Service pharmacie	51, Av Maréchal de Lattre	94010	CRETEIL
Mme	ASTRE	Cécile	CRLC VAL D'AURELLE	Service pharmacie	Rue des Apothicaires	34000	MONTPELLIER
Mr	ASTRE	Jean Luc	HOLOS MEDIA		5, Chemin de l'Eclair	34170	CASTELNAU le LEZ
Mme	AUDIER	Laetitia	CHICAS GAP	Service pharmacie	1, Place Auguste Muret	05007	GAP Cedex
Mme	AUDUGE	Marie Pierre	PHARMACIE du PARC de RANGUIN		Rue Honoré de Balzac	06150	NICE
MME	BALDELLI	Evelyne	Laboratoire CELGENE		96 Bd Haussmann	75008	PARIS
Mr	BARDIN	Christophe	Hôtel Dieu	Service Pharmacie-Pharmacologie - Toxicologie	1 place du Parvis Notre Dame	75181	PARIS Cedex 04
Mr	BARRALIS	Pascal	SELARL PHARMACIE BARRALIS		83 Place du logis	06580	PEGOMAS
Mme	BASUYAU	Florence	Centre Henri Becquerel CLCC Rouen	Service pharmacie	Rue d'Amiens	76031	ROUEN Cedex
Mme	BAUDON	Marie	CHU Caen	Service pharmacie	Av de la Côte de Nacre	14033	CAEN Cedex 01
Mme	BAUSSET MILANO	Emilie	AP HM Timone	Service pharmacie	264 rue St Pierre	13005	MARSEILLE
Mme	BAYLE	Francoise	CH de Bigorre	Service pharmacie	Bd de Lattre de Tassigny	65013	TARBES
Mme	BECKER	Dominique	AGEPS	Service pharmacie	7 rue du fer à moulin	75005	PARIS
Mme	BEKHATARI		CRLC Montpellier	Parc Euromédecine	Rue des Apothicaires	34298	MONTPELLIER Cedex
Mme	BELHASSEN	Hélène	Pharmacie Martin Belhassen		10 rue des Mahonias	06200	NICE
Mme	BELLANGER	Agnès	Pitié Salpêtrière	Service pharmacie	47, Bd de l'Hôpital	75013	PARIS
Mr	BENAYOUN	Yves	PHARMACIE BORRIGLIONE		25 Av Borriglione	06100	NICE
Mr	BENBEKHALED	Khaled	CH de Chartres	Service pharmacie	BP 30 407	28018	CHARTRES
Mr	BENIZRI	Frédéric	HEGP		20 rue Leblanc	75015	PARIS
Mr	BENOIT	Philippe	CH Chalons en Champagne	Service pharmacie	51 rue du Commandant Derrien	51005	CHALONS en CHAMPAGNE Cedex
Mr	BERL	Yvon	CARMEL PHARMA		34 Bd Haussmann	75009	PARIS
Mme	BERNARD	Pascale	Clinique de l'Union	Service pharmacie	Boulevard RATALENS	31240	ST JEAN
Mme	BERTHE	Aurore	Hôpital Robert debré	Service pharmacie	48 Bd Sérurier	75935	PARIS Cedex 19
Mr	BERTRAND	Claude	Centre Eugène Marquis	Service pharmacie	Rue de la Bataille Flandres-Dunkerque	35042	RENNES Cedex

Mr	BERTRAND	Francis	CHI Toulon - La Seyne sur Mer	Service pharmacie	1208 Av Colonel Picot BP 1412	83056	TOULON Cedex
Mme	BESANCENET	Brigitte	PHARMACIE du PROGRES		167 Bd de la République	O6400	CANNES
Mr	BEZIE	Yvonnick	HOPITAL St JOSEPH	Service pharmacie	185 rue Raymond Losserand	75014	PARIS
Mr	BILLIOUT	Romain	CHU REIMS	Service pharmacie	Avenue Général Koenig	51100	REIMS
Mme	BIZZOTTO-PASCAL	Nathalie	CHI Alpes du Sud (Site de Gap)	Service pharmacie	1, Place Auguste Muret	O5000	GAP
Mme	BLANC LEGIER	Françoise	Institut Ste Catherine	Service pharmacie	1750 Chemin du Lavarin	84082	AVIGNON
Mme	BLIN	Annie	CH de Beauvais	Service pharmacie	Avenue Léon Blum - BP 40319	60021	BEAUVAIS
Mme	BLIN	Françoise	PHARMACIE		Rue de l'Avenir	14670	TROARN
Mr	BOISSET	Marc	Société PHARMAT		672 Av du Marché Gare	34078	MONTPELLIER Cedex 3
Mme	BONAN	Brigitte	HEGP	Service pharmacie	20 rue Leblanc	75015	PARIS
Mr	BOREL GIRAUD	Jacques	PHARMACIE PRINCIPALE				ANNECY
Mr	BOUCHAYER	Damien	PHARMACIE de la GARE		43 Av de la gare	O6800	CAGNES SUR MER MARSEILLE Cedex
Mr	BOUDJARANE	John	CHU TIMONE	Service pharmacie	264 rue St Pierre	13385	5
Mme	BOULENGER	Nadine	PHARMACIE des Vespins		163 Av de Nice	O6800	CAGNES SUR MER
Mme	BOUQUIN MARC	Véronique	CH AUCH	Service pharmacie	Allée Marie Clarec	32008	AUCH
Mr	BOURHIS	Jean	Laboratoire NOVARTIS		2/4 rue Lionel Terray	92506	RUEIL MALMAISON
Mr	BOURY	Eric	GHCL CH St Philibert	Service pharmacie	Rue du Grand But BP 249	59462	LOMME Cedex
Mr	BOUSQUET	Gérard	Laboratoire SANOFI AVENTIS		9 Bd Romain Rolland	75159	PARIS Cedex 14
Mme	BRAGUER	Diane	APHP Marseille	Service pharmacie		13000	MARSEILLE
Mme	BRANDELY	Marie Laure	Hôtel Dieu	Service pharmacie	1 Place du parvis Notre Dame	75004	PARIS
M.	BRASSEUR	Dominique	Pharmacie		90 rue Thers	27300	BERNAY RUEIL
Mr	BREDOUX	Jean Pierre	Laboratoire NOVARTIS		2/4 rue Lionel Terray	92506	MALMAISON
Mme	BREILH	Dominique	CHU Bordeaux - Hôpital Haut Lévêque	Service pharmacie	Avenue de Magellan	33604	PESSAC
Mr	BRETELLE		Laboratoire CELGENE		96 Bd Haussmann	75008	PARIS
Mr	BROUSSARD	Philippe	CRLCC Jean Perrin	Service pharmacie	58 rue Montalembert	63011	CLERMONT FERRAND
Mme	BUGNAZET	Laurence	Le Petit Colmoulins - Clinique MCO	Service pharmacie	rue Robert Ancel	76700	HARFLEUR
Mme	BURDE	Fabienne	CHU LAON	Service pharmacie	Rue Marcellin Berthelot	O2000	LAON
Mr	BURDE	Frédéric	CHU REIMS	Service pharmacie	Avenue Général Koenig	51100	REIMS
Mme	BURNEL	Sylvie	Institut National du Cancer	Service pharmacie	52, rue André Morizet	92513	Boulogne Billancourt
Mr	CALCAGNO	Fabien	INSEM U608 - CHU Conception		Faculté de Pharmacie	13005	MARSEILLE
Mr	CAMPOS	Esthephan	Laboratoire LILLY		13 rue Pages	92158	SURESNES Cedex
Mme	CAMUS	Maryse	CH Auxerre	Service pharmacie	2 Bd Verdun	89000	AUXERRE
Mr	CANONGE	Jean Marie	UPCO Hôpital PURPAN	Service pharmacie	Pavillon Dieulafoy	31059	TOULOUSE
Mme	CARABAJAL	Pascale	Laboratoire MACOPHARMA		Rue Lorthoïs	59420	MOUVAUX
Mr	CARLES	Gérard	CH LA TIMONE	Service pharmacie	Bd Jean Moulin	13005	MARSEILLE
Mr	CARPENTIER	Yves	Institut Jean Godinot	Service pharmacie	1 Av du Général Koenig - BP 171	51056	REIMS Cedex
Mme	CASTILLO	Dorine	CH MACON	Service Pharmacie	Bd Louis Escande	71000	MACON
Mr	CAZIN	Jean Louis	Centre Oscar Lambret BP 307	Service pharmacie	Rue Frédéric Combemale	59020	LILLE Cedex
Mr	CHAMBEYRON	François	Laboratoire B BRAUN		204 Av du maréchal Juin	92107	BOULOGNE Cedex
Mme	CHAMBON	Marie Laure	Polyclinique Jeanne d'Arc	Service pharmacie	35 rue de la Marne	45500	GIEN
Mme	CHAMBREY	Eveline	CH Arrondissement Montreuil sur Mer	Service pharmacie	BP 8	62180	RANG du FLIERS
Mme	CHAPUIS	Corinne	Polyclinique Pasteur	Service pharmacie	15 rue de la Cordiere	69800	St PRIEST

Mme	CHARBIT	Laurence	Clinique Allera y Labrouste	Service pharmacie	64 rue Labrouste	75015	PARIS
Mme	CHARLETY	Dominique	CHU GRENOBLE	Service pharmacie		38043	GRENOBLE Cedex 9
Mme	CHARRASSE	Anne	CHPG Monaco	Service pharmacie	Avenue Pasteur	98000	MONACO
Mr	CHASTRUSSE	Edouard	Laboratoire PFIZER		23-25 rue du Dr Lannelongue	75668	PARIS Cedex 14
Mme	CHAUMONT	Marie	CHV Hôpital Mignot	Service pharmacie	177 route de Versailles	78150	LE CHESNAVY
Mme	CHEMELLE	Mathilde	CH DIJON	Service pharmacie			DIJON
Mme	CHEVALAZ	Magali	Laboratoire SCHERING PLOUGH France		92 rue Baudin	92307	LEVALLOIS PERRET
Mr	CHEVALIER	Franck	PHARMACIE de St Paul			06570	SAINT PAUL
Mme	CHEVALIER	Christine	Laboratoire AMGEN		62 Bd Victor Hugo	92523	NEUILLY sur SEINE
Mme	CHEVRIER	Régine	Centre Jean Perrin	Service pharmacie	58, rue Montalembert	63011	CLERMONT FERRAND
Mme	CHOPARD	Virginie	CH Montceau-les-mines	Service pharmacie		71300	MONTCEAU LES MINES
Mme	CHOUZENOUX	Catherine	CHP St Grégoire	Service pharmacie	6 Bd de la Boutiere	35760	St GREGOIRE
Mr	CICCHERI	François	CHI CORTE TATONE	Service pharmacie	Av du 9 Septembre BP 41	20250	CORTE
Mr	CLEMENT	Jean Christophe	Laboratoire SCHERING PLOUGH France		92 rue Baudin	92307	LEVALLOIS PERRET
Mme	COMPAGNON	Florence	Clinique du Parc	Service pharmacie	34, Av de Flandre	59120	CROIX
Mme	CORDEL	Sandrine	CH de Royan	Service pharmacie	BP 70217	17205	ROYAN
Mme	COURBARD	Marinette	Institut Curie	Service pharmacie	26 rue d'Ulm	75248	PARIS Cedex 05
Mme	COURNEDE	Agnès	CHU Limoges	Service pharmacie	2, Av Martin Luther King	87042	LIMOGES Cedex
Mme	COURSIER	Sandra	CH de Villefranche sur Saone	Service pharmacie	BP 436	69655	VILLEFRANCHE Cedex
Mme	COUSIN	Christelle	CHU CAREMEAU	Service pharmacie	Place du Pr DEBRE	30000	NIMES
Mr	CROUAN	Bruno	Laboratoire NOVARTIS		2/4 rue Lionel Terray	92506	RUEIL MALMAISON
Mr	CROUZIER	Philippe	Laboratoire CHUGAI	Tour Franklin - La défense 8	100-101 La Tour Boieldieu	92042	PARIS La Défense Cedex
Mme	De CROZALS	Françoise	Institut Claudius Régaud		20-24 rue du Pont St Pierre	31052	TOULOUSE
Mme	de VENDT	Francine	Laboratoires MERCK SHARP & DOHME CHIBRET		61 rue de Courcelles	75008	PARIS
Mme	DEBRUILLE	Cathy	CH DOUAI	Service pharmacie	BP 10740	59507	DOUAI Cedex
Mr	DEBRUNE	Anthony	Laboratoire MACOPHARMA		Rue Lortho is	59420	MOUVAUX
Mr	DELATTRE	Thibaud	Société COACH IS				
Mme	DELETIE	Emmanuelle	Hôpital d'Antibes	Service pharmacie		06606	ANTIBES Cedex
Mr	DELMAS	Bernard	CH Val d'Ariège	Service pharmacie	Chemin de Barrau	09017	FOIX
Mme	DEMONTOY	Brigitte	Laboratoire RATIOPHARM		5 rue Charles Martigny	94 702	MAISONS-ALFORT
Mme	DENIS	Lou Apollonia	CHU TIMONE	Laboratoire de Pharmacocinétique Pr Lacarelle	254 rue St Pierre Bâtiment F	13005	MARSEILLE
Mme	DERHAROUTUNIAN	Corinne	CH Lucien Hüssel - Vienne	Service pharmacie	BP 127	38209	VIENNE Cedex
Mme	DESERICOURT	Claire	PHARMACIE DE LA ROTONDE		Chemin des Colombiers	13510	EGUILLES
Mme	DESTANDAU	Genevieve		Service pharmacie			
Mme	DETOUL	Christine	CH St Charles	Service pharmacie	1 Cours R Poincaré	54200	TOUL
Mme	DEUWEL	Patricia	Laboratoire PHARMION		6-8 Bd Haussmann	75009	PARIS
Mme	DEWEERDT	Carine	CH des Charmes	Service pharmacie	Bd des Charmes	71600	PARAY le MONTAL
Mr	DOREAU	Christian	PCH AGEPS	Service pharmacie	7, rue du Fer à moulin - BP 09	75221	PARIS Cedex 05
Mme	DUBAN	Martine	Centre Georges François Leclerc	Service pharmacie	1, rue Pr Marion	21079	DIJON
Mr	UCHER	Philippe	PHARMACIE DUCHER		1 Place Deliffe	63000	CLERMONT FERRAND
Mr	DUDOIT	Eric	Laboratoire SANOFI AVENTIS		9 Bd Romain Rolland	75159	PARIS Cedex 14
Mme	DUFEIX	Véronique	Laboratoire LILLY		13 rue Pages	92158	SURESNES Cedex

Mme	DUFRENE	Isabelle	CH de Valence	Service pharmacie	179 Bd Maréchal Juin	26000	VALENCE
Mme	DUMAZER CARLES	Caroline	CH D'AUBAGNE	Service pharmacie	179 Av des sœurs Gastine	13400	AUBAGNE
Mme	DUPAYS	Anne			92 bis rue du 22 septembre	92400	COURBEVOIE
Mr	DUPAYS				92 bis rue du 22 septembre	92400	COURBEVOIE
Mr	DURAND	Luc	Laboratoire SANOFI AVENTIS		9 Bd Romain Rolland	75159	PARIS Cedex 14
Mme	DUVERNOY	Marie Françoise	ALPHASANTE		11 Bd Serot	57000	METZ
Mme	DUVOUX	Christine	POLYCLINIQUE Villeneuve St Georges	Service Pharmacie	47 rue de Crosne	94190	Villeneuve St Georges
Mme	EIDEN	Céline	CRLC VAL D'AURELLE	Parc Euromédecine	208 Rue des Apothicaïres	34298	MONTPELLIER Cedex
Mr	EL HAGE	Charbel	PHARMACIE ELHAGE		84 Av de Nice	06800	CAGNES SUR MER
	EN ATTENTE		Laboratoire BAXA		5 bis rue Vignet Trouvé	69270	FONTAINES sur SAONE
	EN ATTENTE		Laboratoire BAYER		13 rue Jean Jaurès	92807	PUTEAUX Cedex
	EN ATTENTE		Laboratoire FRESENIUS KABI		5 Place du Marivel	93316	SEVRES Cedex
	EN ATTENTE		Laboratoire JANSSEN CILAG		1 rue Camile Desmoulins	92787	Issy les moulineaux Cedex
	EN ATTENTE		Laboratoire MAYNE PHARMA		93 rue Magenta	92600	ASNIERES
	EN ATTENTE		Laboratoire ROCHE		52 Bd du Parc	92521	NEUILLY Sur Seine Cedex
Mme	ETIENNE GRIMALDI	Marie Christine	Centre Antoine Lacassagne	Service pharmacie		06000	NICE
Mr	FAUCHOUX	Franck	Laboratoire GLAXO SMITHKLINE		100 route de Versailles	78163	MARLY LE ROI
Mme	FERAHIAN	Isabelle	Laboratoire GLAXO SMITHKLINE		100 route de Versailles	78163	MARLY LE ROI
Mme	FERRIO	Anne-Laure	HEGP	Service pharmacie	20 rue Leblanc	75908	PARIS Cedex 15
Mr	FERRY	Mathieu	CH Intercommunal le Raincy Montfermeil	Service pharmacie	10 rue du général Leclerc	93370	MONTFERMEIL
Mme	FILALI BENMANSOUR	Kaltoum	CH Chateauroux	Service pharmacie	216 Av de Verdun - BP 585	36000	CHATEAURoux
Mr	FLAMANT	Jérôme	Laboratoire B BRAUN		204 Av du maréchal Juin	92107	BOULOGNE Cedex
Mr	FLORES	Michel	PHARMACIE FLORES		650 Av du General de gaulle	06700	St LAURENT DU VAR
Mme	FLOUTARD	Edith	CH BEZIERS	Service pharmacie	2 rue Valentin Haüy	34500	BEZIERS
Mr	FOLTZ	Frédéric	CH MACON	Service pharmacie		71018	MACON
Mr	FOSSEY	Jean Christophe	Laboratoires MERCK SHARP & DOHME CHIBRET		61 rue de Courcelles	75008	PARIS
Mme	FOUGEREAU SERAFINI	Emmanuelle	Institut paoli calmette	Service pharmacie	232 Bd Ste Marguerite BP 156	13273	MARSEILLE Cedex 09
Mme	FRANTZ	Elisa	HOTEL DIEU	Service pharmacie	2 rue viguerie	31059	TOULOUSE
Mme	FUILLET SCHIANO	Martine	CHJ Cavaillon Lauris	Service pharmacie	19 Bd Georges Clémenceau	84300	CAVAILLON
Mr	GABARD	Denis	Laboratoire MERCK GENERIQUES		34 rue St Romain	69359	LYON Cedex 08
Mr	GAILLARDON	Eric	Laboratoire EBWE		12 Chemin du Château d'Eau	69410	CHAMPAGNE au MONT d'OR
Mme	GAL	Mélody	Laboratoire PFIZER		23-25 rue du Dr Lannelongue	75668	PARIS Cedex 14
Mr	GALY	Guillaume	Centre Léon Bérard	Service pharmacie	28 rue Laennec	69008	LYON
Mr	GAUBERT	Alain	PHARMACIE GAUBERT		156 Bd de Magenta	75010	PARIS
Mme	GAUSSIN	Nicole	Clinique de l'Union	Service pharmacie	Boulevard RATALENS	31240	ST JEAN
Mme	GAUTHIER	Géraldine	FACULTE DE PHARMACIE		27 bd Jean Moulin	13385	MARSEILLE Cedex 05
Mme	GAVAUDAN	Annie	Clinique St Jean de dieu	Service pharmacie	19 rue Oudinot	75007	PARIS
Mr	GELLON	Paul ou Martine	PHARMACIE St Philippe		58 bd François Grosso	06000	NICE
Mme	GENSOLLEN	Sophie	CHU CONCEPTION	Service pharmacie	147 Bd Baille	13385	MARSEILLE
Mme	GERVAIS	Roselyne	CH de St Denis	Service pharmacie	2 rue Dr Delafontaine	93200	ST DENIS

Mme	GHNASSIA	Corinne	CHBA site Chubert	Service pharmacie	20 Bd Guillaudot	56017	VANNES Cedex
Mr	GIACARDY	Philippe	PHARMACIE DU PALAIS		7 rue de la Préfecture	O6300	NICE
Mr	GIBAUD	Stéphane	CH de Neufchateau	Service pharmacie	1280, Av de la Division Leclerc	88300	NEUFCHATEAU
Mme	GILLES	Laurence	Centre Léon Bérard	Réseau Oncora	28 rue Laennec	69373	LYON Cedex 8
Mr	GIRAULT		Laboratoire CELGENE		96 Bd Haussmann	75008	PARIS
Mr	GLEMET	Antonin	CH MOULINS	Service pharmacie	10 Avenue du général de gaulle	O3000	MOULINS
Mr	GOLOUBTZOFF	Jean Nicolas	Laboratoire SCHERING PLOUGH France		92 rue Baudin	92307	LEVALLOIS PERRET
Mme	GRAFF	Véronique	CH COLMAR	Service pharmacie	39, Avenue de la Liberté	68024	COLMAR Cedex
Mme	GRANGE	Isabelle	Hôpital Emile ROUX	Service pharmacie	12, Bd du Dr Chantemesse - BP 352	43012	Le PUY en VELAY Cedex
Mme	GRANGIER	Géraldine	HIA LEGOUEST	Service pharmacie	27 avenue de Plantieres	57000	METZ
Mme	GROS	Josette	PHARMACIE ROUVIER		8, Av de l'Estrel	O6160	JUAN LES PINS
Mme	GUAY	Catherine	Laboratoire SCHERING PLOUGH France		92 rue Baudin	92307	LEVALLOIS PERRET
Mme	GUNTZ	Anne	CH Selestat	Service pharmacie	23 Av Pasteur	67600	SELESTAT
Mme	HEBERT	Bénédikte	CHR Clémenceau	Service pharmacie	Av Georges Clémenceau	14000	CAEN
Mme	HELLET	Isabelle	CMCO EVRY	Service pharmacie	2-4 Av du Mousseau	91035	EVRY
Mme	HELLOT	Magali	Hopital Antoine Charial	Service pharmacie	Av de la Table de pierre	69340	FRANCHEVILLE
Mme	HELVIG	Alix	Institut Paoli calmettes	Service pharmacie	232 Bd Ste Marguerite BP 156	13273	MARSEILLE Cedex 9
Mr	HEMZACEK	Christian	Laboratoire B BRAUN		204 Av du maréchal Juin	92107	BOULOGNE Cedex
Mme	HENRY BEAUGRAND	Christine	Polyclinique st laurent	Service pharmacie	320 Av du Général Patton	35706	RENNES Cedex
Mme	HERBET	Danielle	Laboratoire RATIOPHARM		5 rue Charles Martigny	94 702	MAISONS-ALFORT
Mr	HOMBOURGER	Benoit	CRLC Alexis Vautrin	Service pharmacie	Avenue de Bourgogne	54511	VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
Mme	HOURCADE	Marion	Laboratoire PFIZER		23-25 rue du Dr Lannelongue	75668	PARIS Cedex 14
Mr	HOURDEQUIN	Vincent	Société COMPUTER ENGINEERING		36 rue du Faubourg St Honoré	75008	PARIS
Mr	HUERTAS	Patrick	PHARMACIE HUERTAS		7 Av de Sospel	O6500	MENTON
Mr	HUMEAU	Guillaume	PHARMACIE DU SOLEIL		122 Av de la Californie	O6200	NICE
Mme	HUSSON	Marie Caroline	Hôpital Bicêtre CNHIM		78 rue du Général Leclerc - BP 11	94272	LE KREMLIN BICETRE
Mme	IDRAC	Nathalie	CH de Bigorre	Service pharmacie	Bd de Lattre de Tassigny	65013	TARBES
Mme	JACOB	Dominique	CH Nevers - Hôpital Pierre Bérégovoy	Service pharmacie	1, Bd de l'Hôpital	58000	NEVERS
Mr	JACOB	Pierre					
Mme	JANISZAK	Monique	Laboratoire TEVA Classics	Immeuble Palatin 1	1 Cours du Triangle	92336	PARIS La Défense Cedex
Mr	JARNBERG	Ulf	CARMEL PHARMA		34 Bd Haussmann	75009	PARIS
Mr	JAVAUDIN	Loic	Hôpital de Pontchaillou	Service pharmacie	Rue Henri Le Guilloux	35033	RENNES Cedex 9
Mme	JAVAUDIN	Véronique	HOPITAL STV	Service pharmacie	Rue M Fillioux	35470	BAIN
Mme	JEROME	Joelle			42 Quarrendon Street	SW6 3SU	LONDON, UK
Mme	JOBARD FERRARESE	Laure	Hôpital du Parc	Service pharmacie	1, rue de l'Hôpital	57206	SARREGUEMINES CLERMONT FERRAND
Mme	JOUANNET	Mireille	CHU Clermont Ferrand	Service pharmacie	BP 69	63000	FERRAND
Mme	KUJAS	Paule	HOPITAL des DIACONESSES	Service pharmacie	18 rue du Sergent Bauchat	75012	PARIS
Mme	LABAT	Carole	CH DRAGUIGNAN	Service pharmacie		83007	DRAGUIGNAN
Mme	LABRANDE	Christelle	CHU CONCEPTION	Service pharmacie	147 Bd Baille	13385	MARSEILLE
Mme	LAFON	Marie Pierre	CH Henri Mondor	Service pharmacie	50 av de la République	15000	AURILLAC
Mr	LAGARCE	Frédéric	CHU Angers	Service pharmacie	4 rue Larrey	49033	ANGERS

Mme	LAGARDE	Aline	CHU DUPUYTREN	Service pharmacie	2, Av Martin Luther King	87042	LIMOGES Cedex
Mme	LAMAND	Nadine	Clinique PASTEUR	Service pharmacie	8 rue du Clos	91130	RIS ORANGIS
Mme	LANDIER	Esther	EQUATOUR		124 Bd Exelmans	75016	PARIS
Mme	LAROULADE	Martine	Laboratoire Pierre FABRE		45 Place Abel Gance	92100	BOULOGNE BILLANCOURT
Mr	LASKY	Khalil	CH Ales	Service pharmacie	811 Av Dr J Goubert	30100	ALES
Mr	LATOUR	Jean François	Centre Léon Bérard	Service Pharmacie	Rue Laennec		LYON
Mme	LAURE	Dorothee	Groupe Hospitalier du Havre	Service pharmacie	BP 24	76083	LE HAVRE Cedex
Mr	LE CHARPENTIER	Ludovic	POLYCLINIQUE St françois	Service pharmacie	8 rueAmbroise Crozat	03630	DESERTINES
Mr	LE COZ	Pierre	Laboratoire SANOFI AVENTIS		9 Bd Romain Rolland	75159	PARIS Cedex 14
Mr	LE MERCIER	Franck	Hôpital Ambroise Paré	Service pharmacie	9, Av Charles de Gaulle	92104	BOULOGNE Billancourt
Mr	LEBRAS	Frédéric	Laboratoire Pierre FABRE		45 Place Abel Gance	92100	BOULOGNE BILLANCOURT
Mme	LEFEUBVRE	Béatrice	Polyclinique de Rillieux	Service pharmacie	941 Rue cap. Julien	69165	RILLIEUX La Pape Cedex
Mme	LEGRAS	Elodie	CHU TIMONE	Service pharmacie	264 rue St Pierre	13385	MARSEILLE Cedex 5
Mme	LELIEVRE	Bénédicte	CAC Paul Papin	Service pharmacie	2, rue Moll	49933	ANGERS Cedex 9
Mr	LEMARIGNIER- NUEFFER	Christelle	Hôpitaux Civils de Colmar	Service pharmacie	39, Avenue de la Liberté	68000	COLMAR
Mr	LEMARQUIS	Jean Christophe	Laboratoire BMS		3 rue Joseph Monier	92 506	RUEIL MALMAISON MARSEILLE Cedex
Mme	LEMOINE	Aurore	CHU TIMONE	Service pharmacie	264 rue St Pierre	13385	5
Mme	LESCURE	Pascale	Hôpital Local	Service pharmacie	8, Avenue Chanzy	32300	MIRANDE
Mme	LEVEQUE	Dominique	Hôpital Haute Pierre	Service pharmacie	Avenue Molière	67000	STRASBOUIRG
Mr	LEVY	Thierry	Laboratoires MERCK SHARP & DOHME CHIBRET		61 rue de Courcelles	75008	PARIS
Mr	LEVNIA de la JARRIGE	Pierre	CAC Paul Papin	Service pharmacie	2, rue Moll	49933	ANGERS Cedex 9
Mr	LHENAFF	Jean françois	Laboratoire LILLY		13 rue Pages	92158	SURESNES Cedex
Mme	LHERITIER	Elisabeth	CH de Dieppe	Service pharmacie	Avenue Pasteur	76200	DIEPPE
Mr	LHERMINIER	Manuel	Société PROTHERICS		9 rue Sébastopol	31000	TOULOUSE
Mr	LIMAT	Samuel	CH de BESANCON				BESANCON ROMILLY sur SEINE
Mr	LINGOUNGOU	Antoine	CH de Romilly	Service pharmacie	Rue Paul Vaillant	10105	
Mme	LOBROT	Florence	Laboratoire ASTRA ZENECA		1 Place Renault	92844	RUEIL MALMAISON Cedex
Mme	LOCHARD	Audrey	CH DIJON	Service pharmacie			DIJON
Mr	LOKO	Serge	CHI Meulan Les Mureaux	Service pharmacie	1, rue du Fort	78250	MEULAN
Mr	LOPEZ	Carine	PHARMACIE LOPEZ		19 Chemin Cabanon	06740	CHATEAUNEUF
Mr	LOPEZ	François	PHARMACIE du CAP de NICE	Centre commercial Champion	2-4 Bd du Mont Boron	06300	NICE
Mme	LORIDANT	Séverine	Centre Jean Perrin CRLCC	Service pharmacie	58 rue Montalembert	63011	CLERMONT FERRAND Cx 1
Mr	MABIALA	Honoré	CH de Meaux	Service pharmacie	6-8 rue St Fiacre	77104	MEAUX
Mme	MALIVOIR	Bettina	CHU Bretonneau - Centre Régional de Cancérologie	Service pharmacie	2 bd Tonnellé	37044	TOURS Cedex 9
Mme	MANET	Sandra	Clinique St Pierre	Service pharmacie	169 Avenue de Prades	66012	PERPIGNAN
Mme	MANIOULOUX	Claire	Ch de Lourdes	Service pharmacie	2, Av Alexandre MARQUI	65100	LOURDES
Mr	MANSON	Julien	CH René DUBOS	Service pharmacie	6, Av de l'île de France	95303	PONTOISE
Mme	MARQUES ANTUNES	Manuela	Laboratoire TEVA Classics	Immeuble Palatin 1	1 Cours du Triangle	92336	PARIS La Défense Cedex
Mr	MARTEL	Pascal	Clinique Clementville	Service pharmacie	25 rue de Clementville	34070	MONTPELLIER
Mr	MARTELLI	Nicolas	CRLC Val d'Aurelle	Service pharmacie	208 rue des Apothicaire	34298	MONTPELLIER
Mr	MARTIN	Patrick	PHARMACIE Corniche		61 bis Corniche fleurie	06200	NICE

			Fleurie				
Mme	MARTIN	Sophie	Société PHARMAT		672 Av du Marché Gare	34078	MONTPELLIER Cedex 3
Mr	MASSAIS	Philippe	Laboratoire PHARMION		6-8 Bd Haussmann	75009	PARIS
Mr	MASSIAS	Jean-Marc	Société COMPUTER ENGINEERING		36 rue du Faubourg St Honoré	75008	PARIS
Mme	MATHIEU	Maryvonne	PHARMACIE MATHIEU		79 rue Legendre	75017	PARIS
Mr	MATHIS	Lionel	Polyclinique de Gentilly	Service pharmacie	2 rue marie Marvingt	54100	NANCY
Mr	MAUREY	Gérard	CHU ROUEN	Service pharmacie	Hôpital de Bois- Guillaume	76031	ROUEN Cedex
Mr	MELLOUL	Stéphane	Laboratoire MACOPHARMA		Rue Lorthoïs	59420	MOUVAUX
Mme	MEMERY	Sylvie	Laboratoire SANOFI AVENTIS		9 Bd Romain Rolland	75159	PARIS Cedex 14
Mme	MENANTEAU	Muriel	CHU de NANTES - Hôtel Dieu	Service pharmacie	1, Place Alexis Ricordeau	44093	NANTES CLERMONT FERRAND
Mr	MENISSIER	Jean Pierre	Centre Jean Perrin	Service pharmacie	58 rue Montalembert	63011	
Mme	MERCIER	Dorothee	Institut Claudius Régaud		20-24 rue du Pont St Pierre	31052	TOULOUSE
Mme	MERILLOU	Christelle Bénédicte	Maison de Santé Protestante de Bordeaux bagatelle	Service pharmacie	201 rue Robespierre	33401	TALENCE
Mme	MERLIN	Christelle	HIA Laveran	Service pharmacie	Bd Laveran	13013	MARSEILLE
Mme	MERTZ	Marie Josée	CH AMBERT	Service pharmacie	Avenue G Clémenceau	63600	AMBERT
Mr	MERTZ	Philippe					
Mme	MEUNIER DANIEL	Valérie	CH HAGUENAU	Service pharmacie	64 Av du Pr Leriche	67504	HAGUENAU Cedex
Mr	MILANO	Morgan	CHU Nice - Hôpital de Tende	Service pharmacie	3 Av Jean Médecin	6430	TENDE
Mr	MINIGHETTI	Philippe	PHARMACIE PROVENCALE		42, rue de la République	13200	ARLES
Mme	MONTEIL	Catherine	PHARMACIE MONDIALE		7 bd Joseph Garnier	06000	NICE
Mr	MORAND	Rudy	PHARMACIE St JEAN		849 Av de la République	06550	La Roquette sur Siagne
Mme	MORARD	Jacqueline	CH NERAC	Service pharmacie	80 Allée d'Albret	47600	NERAC
Mr	MOREAU	Philippe	CHU Nantes	Service pharmacie		44000	NANTES
Mme	MOREAU	Sophie	CHP Claude Galien	Service pharmacie	20 route de Baussy	91480	QUINCY sous SENART
Mme	MOREL	Annie			6 rue Marconi	31400	TOULOUSE
Mme	MOREY	Fabienne	CH Bourg en Bresse	Service pharmacie	900 route de Paris	01012	BOURG en BRESSE
Mme	MORICE	Emilie	CHU Côte de Nacre	Service pharmacie		14033	CAEN
Mme	MUGNIER	Nathalie	CHU de Brest - Hôpital MORVAN	Service pharmacie	2, Av Foch	29609	BREST Cedex
Mme	NICOLAS	Nadège	Hôpital Ste Blandine	Service pharmacie	3, rue du Cambout	57045	METZ Cedex 01
Mr	NILLUS	Olivier	Laboratoire SANOFI AVENTIS		9 Bd Romain Rolland	75159	PARIS Cedex 14
Mr	NOES	Didier	Laboratoire VARIAN	7 Av des Tropiques	ZA de Courtaboeuf BP 12	91941	LES ULIS Cedex
Mr	NOGUERO	Franck	Laboratoire Pierre FABRE		45 Place Abel Gance	92100	BOULOGNE BILLANCOURT
Mme	NOIREZ	Véronique	CHR de METZ THONVILLE Hôpital Bon Secours	Service pharmacie	1, pLace philippe de Vigneulles	57038	METZ Cedex
Mme	OLIVE	Bernadette	CH Loire-Vendée-Océan	Service pharmacie	BP 209	85300	CHALLANS
MME	OLLIVIER	Catherine	CHU Clémenceau	Service Pharmacie	Avenue Georges Clémenceau	14033	CAEN
Mme	PANSIERI	Cécile	EQUATOUR		124 Bd Exelmans	75016	PARIS
Mme	PARET	Martine	Laboratoire MERCK LIPHA SANTE		37 rue St Romain	69008	LYON
Mme	PASQUIER	Véronique	CH de Salon de Provence	Service Pharmacie		13658	Salon de Provence
Mme	PAUL	Muriel	Hôpital Henri Mondor	Service Pharmacie	51 Bd du Maréchal de Lattre de Tassigny	94010	CRETEIL Cedex ST BRIEUC Cedex 01
Mme	PEGUET	Elodie	CH Yves Le Foll	Service Pharmacie	10 rue Marcel Proust	22027	
Mme	PERROCHEAU	Geneviève	Centre René Gauducheau	Service Pharmacie	Bd Jacques MONOD	44805	NANTES St HERBLAIN

Mme	PERTEL	Fabienne	Laboratoire SANOFI AVENTIS		9 Bd Romain Rolland	75159	PARIS Cedex 14
Mr	PETROVIC	Miroslav	Clinique de l'Estrée	Service Pharmacie	35 rue d'Amiens	93240	STAINS
Mr	PEYRONNET	Damien	CHU Côte de Nacre	Unité Radiopharmacie / Sce Med Nucléaire	Av de la Côte de Nacre	14033	CAEN Cedex
Mme	PHILIPPE	Sandrine	CHR Clémenceau - Caen	Service Hématologie	Avenue Georges Clémenceau	14033	CAEN
Mme	PIC	Catherine	HOPITAL de FOURVIERE	Service pharmacie	8 rue Roger Radisson	69005	LYON
Mme	PICARD	Isabelle	CHI Haute Saone	Service pharmacie	41 Av aristide briand	70014	VESOUL Cedex
Mme	PINA	Corinne	PHARMACIE ROCHAT		54 Av Ph Rochat	06600	ANTIBES
Mr	PINGUET	Frédéric	CRLC Montpellier	Parc Euromédecine	Rue des Apothicaires	34298	MONTPELLIER Cedex
Mme	PIOUD	Virginie	CH DIJON	Service pharmacie			DIJON
Mr	PIQUERAS	Christian	PHARMACIE VICTORY		1 av Denys SEMERIA	06230	St JEAN CAP FERRAT
Mme	PIVOT	Christine	Hôpital Edouard Herriot	Service pharmacie	Place d'Arsonval	69437	LYON Cedex 03
Mme	PLOUX	Catherine	CH LE MANS	Service pharmacie	194 Av Rebillard	72037	LE MANS
Mme	POISSON	Nicole	αGEP5 - UFEAM	Service pharmacie	7 rue du fer à moulin	75005	PARIS
Mr	POMIES	Jean Michel	PHARMACIE des PYRENEES		68 bis Av des Pyrenees	31600	MURET
Mme	POULLAIN	Stéphanie	CHI Créteil	Service pharmacie	40 Av de Verdun	94000	CRETEIL
Mme	POUQUEREL	Mélina	CHU Caen	Service pharmacie	Avenue de la Côte de Nacre	14033	CAEN
Mr	POURROY	Bertrand	CHU TIMONE	Service pharmacie	264 rue St Pierre	13005	MARSEILLE
Mme	PREBAY	Danièle	Centre Paul Strauss	Service pharmacie	3, rue de la Porte de l'Hôpital	67065	STRASBOURG
Mme	PRIEUR	Valérie	Laboratoire NOVARTIS		2/4 rue Lionel Terray	92506	RUEIL MALMAISON
Mme	PROST	Aurora	Laboratoires MERCK SHARP & DOHME CHIBRET		61 rue de Courcelles	75008	PARIS
Mme	PROUST MALLET	Virginie	CH de Vierzon	Service pharmacie	33 rue Léo Mérigot	18102	VIERZON
Mr	PROUX	François	Laboratoire SCHERING PLOUGH France		92 rue Baudin	92307	LEVALLOIS PERRET
Mr	PUEVO	Patrick	Maison de Santé St Jean de Dieu	Service pharmacie	19 rue Oudinot	75007	PARIS
Mme	PUGET	Anne	EQUATOUR		124 Bd Exelmans	75016	PARIS
Mr	PUISSET	Florent	CHU RANGUEIL TSA 50032	Service pharmacie	1, Av Jean Poulhès	31059	TOULOUSE
Mme	REGI ou BOURGEOIS	Marie Claude ou Claude	Pharmacie Antiboise		2, Av Aristide briand	06600	ANTIBES
Mme	RENAUDIN	Marie Christine	CH Jacques Cœur	Service pharmacie	145, Av François Mitterrand	18020	BOURGES Cedex
Mme	RIAUD	Françoise	CHD Les Oudairies	Service pharmacie	Bd Stéphane Moreau	85925	La Roche sur Yon
Mr	RICHARD	Jacques	PHARMACIE FERBER		254 Av de la Californie	06200	NICE
Mme	RIOUFOL	Catherine	CH Lyon Sud - Hospices Civils de Lyon	Service pharmacie	165 Chemin du grand Revoyet	69495	PIERRE BENITE
Mr	ROBIOU	Jeanne	Clinique des Augustins	Service pharmacie	Fg St Michel	56140	MALESTRAT
Mr	ROCQUAIN	Julien	Assistance publique - Hôpitaux de Marseille	Service pharmacie	Hôpital de la Timone	13005	MARSEILLE
Mme	ROUBAUD	Sophie	Clinique Plein ciel	Service pharmacie	122 Av du Dr Maurice Donat	06250	MOUGINS
Mr	ROUBEYRIE	Jean Philippe	Laboratoire Pierre FABRE		45 Place Abel Gance	92100	BOULOGNE BILLANCOURT
Mme	ROUSSEL	Virginie	CHI Alpes du Sud (Site de Gap)	Service pharmacie	1, Place Auguste Muret	05000	GAP
Mme	ROYET	France	CH de Laval	Service pharmacie	33 rue du Haut rocher BP 1525	53015	LAVAL
Mme	RUITORT	Sandra	Hôpital Archet II	Service pharmacie	151 Route Ste Antoine de Ginertière	6000	NICE
Mme	SAC EPEE	Catherine	Laboratoire B BRAUN		204 Av du maréchal Juin	92107	BOULOGNE Cedex
Mme	SAIZY-CALLAERT	Sophie	CHI de Créteil	Service pharmacie	40, Avenue de Verdun	94010	CRETEIL
Mr	SALIERI	Arnaud	Laboratoire B BRAUN		204 Av du maréchal Juin	92107	BOULOGNE Cedex
Mr	SANCHEZ	Danielle	Laboratoire MERCK LIPHA SANTE		37 rue St Romain	69008	LYON

Mme	SAVRY	Amandine	CHU TIMONE	Service pharmacie	264 rue St Pierre	13385	MARSEILLE Cedex 5
Mr	SCHNELLMANN	Jacques	Laboratoire VARIAN	7 Av des Tropiques	ZA de Courtaboeuf BP 12	91941	LES ULIS Cedex
Mme	SCHRIVE	Isabelle	CH MOULINS-YZEURE	Service pharmacie	10 Av du Général de gaulle BP 609	03006	MOULINS
Mme	SCHWARZENBART	Maria	CH Le Parc	Service pharmacie	1, rue de l'Hôpital	57206	SARREGUEMINES
Mr	SCOTTE	Florian	Hôpital Européen georges Pompidou	Service pharmacie		75015	PARIS
Mme	SCREMIN MATIES	Aurore	Hôpital Local	Service pharmacie	1, Avenue des Pyrenées	32110	NOGARO
Mr	SEGUIN	Olivier	CH de Cambrai	Service pharmacie	516 Avenue de Paris	59400	CAMBRAI
Mr	SIMOENS	Xavier	Institut de cancérologie de la Loire	Service pharmacie	108 bis, Av Albert Raimond - BP 60008	42271	St PRIEST en JANEZ Cedex
Mme	SIMON	Hanna	PHARMACIE Lavalliere		11 rue Dunoyer de segonzac	06200	NICE
Mr	SLAMA	Alexandre	EQUATOUR		124 Bd Exelmans	75016	PARIS
Mr	SLAMA	Michel	EQUATOUR		124 Bd Exelmans	75016	PARIS
Mme	SOTTILE	Laura	CR de Pharmacovigilance	Faculté de Médecine	37, Allées Jules Guesde	31000	TOULOUSE
Mme	SOUIN	Catherine	Laboratoire MERCK LIPHA SANTE		37 rue St Romain	69008	LYON
Mme	SUISSE GUILLAUD	Françoise	CHG Chambéry	Service pharmacie	BP 1125	73011	CHAMBERY Cedex
Mr	SWISTEK	Vincent	Laboratoire Pierre FABRE		45 Place Abel Gance	92100	BOULOGNE BILLANCOURT
Mme	TABARY	Florence	SAS Clinique de l'Europe	Service pharmacie	Allée des Pays Bas	80000	AMIENS
Mme	TARARINE	Marie	Hôpital Privé Armand Brillard	Service pharmacie	3-5 Av Watteau	94130	Nogent sur Marne
Mme	TEIL	Julie	CH de Saumur	Service pharmacie	Route de Fontevraud	49400	SAUMUR
Mme	TENAILLEAU	Véronique	CH de Cholet	Service pharmacie		49325	CHOLET
Mme	TEXIER	Rozenn	CHU Caen	Service pharmacie	Avenue de la Côte de Nacre	14033	CAEN
Mr	THIMONIER	Benoît	Laboratoire MERCK GENERIQUES		34 rue St Romain	69359	LYON Cedex 08
Mr	THOMAS	Denis	Laboratoire ASTRA ZENECA		1 Place Renault	92844	RUEIL MALMAISON Cedex
Mr	TILLEUL	P	Hôpital St Antoine	Service pharmacie	184, rue du Fbg St Antoine	75012	PARIS
MME	TOLLA	Carine	CH Victor du POUY	Service pharmacie	69 rue du Lt Colonel Prud'hom	95107	ARGENTEUIL
Mr	TOURNAMILLE	Jean François	CHU de Tours - Centre Henry Kaplan	Pharmacie Bretonneau	2, Bd Tonnellé	37044	TOURS Cedex 9
Mme	TRAN	Agnès	CH de Royan	Service pharmacie	BP 70217	17205	ROYAN
Mr	TRIVIER	Jean Marc	OMEDIT NORD - Pas de Calais	DRASS	62, Bd de Belfort	59024	LILLE Cedex
Mr	TYSSANDIER	Jean	Pharmacie de PARIS		17 rue d'Orléans	44000	NANTES
Mme	VACHET	Amandine	Laboratoire PHARMION		6-8 Bd Haussmann	75009	PARIS
Mme	VALIN	Nadine	Laboratoire SCHERING PLOUGH France		92 rue Baudin	92307	LEVALLOIS PERRET
Mme	VALLANCE LEHALLE	Catherine	Centre Alexis Vautrin	Service pharmacie	6 Avenue de Bourgogne	54500	VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
Mme	VANKERKOVEN	Thérèse	Institut Bordet	Service pharmacie	Rue Héger Bordet	1000	BURUXELLES - Belgique
Mr	VAUZANGES	Claude	Laboratoire SANOFI AVENTIS		9 Bd Romain Rolland	75159	PARIS Cedex 14
MME	VERDONI	Laetitia	Laboratoire LILLY		13 rue Pages	92158	SURESNES Cedex
Mme	VERGNAUD CHEVALIER	Christiane	Polyclinique des Murlins	Service pharmacie	62,66 rue des Murlins	45000	ORLEANS
Mr	VERGNOLLE	Jean Luc	PHARMACIE VERGNOLLE		133 Av W CHURCHILL	24660	COULOUNIEUX CHAMIERES
Mme	VERON	Nathalie	Hôpital Jacques MONOD	Service pharmacie	29, Av Pierre mendés France BP 24	76290	MONTIVILLIERS
Mme	VIDAL	Madeleine	PHARMACIE BAIE des ANGES		4 rue Opéra	06300	NICE
Mme	VIGNE	Valérie	Laboratoire B BRAUN		204 Av du maréchal Juin	92107	BOULOGNE Cedex
Mr	VIGNERON	Jean	CHU BRABOIS	Service pharmacie		54511	VANDOEUVRE
Mme	VILLANO-	Laurence	CHU TIMONE	Service pharmacie	264 rue St Pierre	13005	MARSEILLE

	GAUTHIER						
Mme	WITRY	Lauriane	CHU REIMS	Service pharmacie	Avenue Général Koenig	51100	REIMS
Mme	ZEGHARI	Kenza	Laboratoire EBEWE		12 Chemin du Château d'Eau	69410	CHAMPAGNE au MONT d'OR
Mme	ZENDEH	Karin	PHARMACIE de VOSGELADE		739 Chemin de La Gaude	06140	VENCE
Mme	ZERBIB	Carole	Clinique Allera Labrouste	Service pharmacie	64 rue Labrouste	75015	PARIS

Réalisation :

Holos.Media
holos.media@laposte.net