



Harmonisation et optimisation de la validation pharmaceutique des chimiothérapies anticancéreuses : Expérience du Centre Hospitalier Saint Joseph Saint Luc à Lyon

M. Helloot-Guersing, S. des Courières, A. Glatard, F. Meunier, M.-O. Baume
Service pharmacie, Centre Hospitalier Saint Joseph Saint Luc, 20 quai Claude Bernard, 69007 LYON

CENTRE HOSPITALIER
Saint Joseph • Saint Luc

Matériel et méthode

Pourquoi ?

- Recherche d'un outil ergonomique d'aide à la validation pharmaceutique
- Validation de la prescription axée sur la physiopathologie du patient
- Harmonisation et optimisation des pratiques pharmaceutiques.

Comment ?

Sous forme de tableau :

- Nom des principes actifs
- Doses théoriques
- Doses maximales cumulables
- Solvants de dilution
- Paramètres biologiques indispensables à vérifier
- Effets indésirables décrits
- Adaptations de posologie
- Précautions d'emploi pratiques
- Interactions médicamenteuses.

Où ?

Sources

d'informations :

- Vidal 2009
- Base Thériaque
- Dossiers du CNHIM 2008
- « Guide des interactions Prescrire » 2009
- Ouvrage « Pharmacie Clinique et Thérapeutique » 3ème Ed.
- Référentiels de bon usage nationaux et interrégionaux.

Introduction

Notre équipe pharmaceutique, composée de 3 pharmaciens (Ph), 2 internes (Int), et 3 étudiants de 5^{ème} année (5AHU), a organisé le fonctionnement de son unité de reconstitution centralisée des chimiothérapies (URCC) de manière que chaque prescription soit prise en charge par un binôme (Ph/Int ou Ph/5AHU). Cette organisation nécessite une **bonne reproductibilité** dans l'analyse et la validation des prescriptions de chimiothérapie afin de garantir une **qualité constante** de cette prise en charge.

Analyse réglementaire

Analyse du protocole par rapport à la physiopathologie : « Mini-Guide »

Concordance avec le dossier pharmaceutique

Vérification des concentrations et des stabilités

Validation pharmaceutique

Processus de validation pharmaceutique des prescriptions de chimiothérapie

Résultats

La confrontation des données recueillies a aboutie à la rédaction d'un « Mini-Guide » pour chaque protocole de chimiothérapie, soit **11 en oncologie digestive** et **21 en oncologie thoracique**. Ceux-ci ont été intégrés comme étape incontournable dans le processus de validation des prescriptions de chimiothérapie :

Principe actif	Dose théorique	Solvants de dilution	Paramètres bio à vérifier	Effets indésirables	Précaution d'emploi et adaptations	Interactions médicamenteuses
<p>FOLFOX 4 - 6 - 7</p> <p>INDICATIONS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Colon non métastatique stade III (C Dukes) - Colon non métastatique stade II (B2 Dukes) - Colon métastatique 1ère ligne - Colon métastatique 2ème ligne et suivantes - Estomac localement avancé - Estomac métastatique 						
Oxaliplatine	85mg/m ² (Folox 4)	G5% (2) incompatibilité du NaCl 0,9%	- CI si CI < 30mL/min (1)	- Thrombopénie et neutropénie en association au 5FU (2) - Nausées, vomissements très fréquents, dose-dépendants (2) - Dysesthésies et paresthésies distales périphériques (2) - Neurotoxicité (4) - Hypocalcémie, hypomagnésémie (4)	- Grade 3 ou 4 : réduire l'oxaliplatine à 75mg/m ² (FOLFOX 4) (6) - Pas d'adaptation de posologie chez IIR (2) - Si toxicité neurologique de grade 2 : réduire l'oxaliplatine à 75mg/m ² (FOLFOX 4) si grade 3 ou paresthésies douloureuses : arrêter l'oxaliplatine (FOLFOX 4) (6) - Si paresthésies persistantes entre 2 cures => réduction de dose de 25% (2)	- Anticoagulants oraux (2) (3) - Autres médicaments qui exposent au risque de pneumopathie interstitielle : Amiodarone (CORDARONE), Nitrofurantoin (FURADANTINE), Dérivés de l'ergot de seigle (CYNERGENE, IKARAN, SEGLOOR, TALIK...), autres cytotoxiques (Gemcitabine, Irinotecan, Oxaliplatine...) (4)
Folinate de calcium	400mg/m ²	NaCl 0,9% ou G5% (1)	- CI si PNN < 2 G/L (1) - CI si Plaquettes < 100G/L (1)	- Majoration des effets indésirables du 5FU (2)	- Pas d'adaptation de posologie chez IIR (2)	- Diminution de l'efficacité des antagonistes de l'acide folique comme le Cotrimoxazole - BACTRIM ou la Pyriméthamine - MALOIDE (1) - Diminution de l'effet des antiepileptiques : phénobarbital, primidone, phénytoïne et succinimides (1)
5-Fluorouracile	400mg/m ²	NaCl 0,9% ou G5% (2)		- Leucopénie, thrombopénie et anémie en association au folinate de calcium (2) - Nausées, vomissements très fréquents, stomatite, ulcération, saignements (2)(4) - Photosensibilisation (2)(4) - Toxicité cardiaque: angor, infarctus (2)(4) - Syndrome mains-pieds (4)	- Diminution posologique de 30 à 50% en cas d'insuffisance hépatique (2) - Photosensibilisation => protection du bras perfusé par un champ ou un drap (2) - Surveillance cardio-vasculaire par ECG car dose > 1gr/m ² (2) - Toxicité cutanée de grade 3-4 : réduire seulement le 5-FU (6)	- Anticoagulants oraux (2) - Cimétidine (TAGAMET) : Augmentation des concentrations de 5FU (4) - Métronidazole (FLACYL) : Augmentation des concentrations de 5FU (4) - Interféron alpha : Augmentation des concentrations de 5FU (4)
5-Fluorouracile	2400mg/m ²			- Irritation oculaire voire ulcération cornéenne (4)	- Surveillance cardiaque par ECG car dose > 1gr/m ² (2) - Toxicité cutanée de grade 3-4 : réduire seulement le 5-FU (6)	- Allopurinol (ZYLORIC) : Diminution des concentrations de 5FU (4)

Sources: (1) HOPITALM, février 2003, (2) dossier du CNHIM-2003, (3) Pharmacie clinique et thérapeutique 3ème Ed., (4) Guide des Interactions Prescrire 2003, (5) Thériaque Horat 2003, (6) Oncologie juin 2003.

Intérêts des « Mini-Guides »

- Reproductibilité des pratiques de validation pharmaceutique
- Amélioration de la pertinence des interventions pharmaceutiques
- Utilisation étendue aux réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP)
- Adaptation du protocole à la physiopathologie du patient (effets indésirables)
- Exemple : diminution de 25% de la dose d'Oxaliplatine lors de paresthésies persistantes entre 2 cures

Discussion/Conclusion

L'intégration de ces « Mini-Guides » dans le processus de validation des prescriptions de chimiothérapie a permis à l'équipe pharmaceutique d'harmoniser ses pratiques grâce à un **support unique d'information** qui garantit une analyse exhaustive des prescriptions. Enfin, ces « Mini-Guides » ont été présentés aux équipes médicales qui, séduites par l'outil, ont demandé récemment d'avoir accès à ces documents comme **aide à la prescription** des chimiothérapies anticancéreuses et **outil de formation** pour les internes.