

*UNIVERSITE PARIS DESCARTES
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES*

Année : 2013

N°

THESE

Pour l'obtention du Diplôme d'Etat de
DOCTEUR EN PHARMACIE
Présentée et soutenue publiquement

Par

Monsieur Matthieu GAUTHIER

Le 22 février 2013

**Optimisation de la production d'une unité de préparation des
anticancéreux : les préparations hospitalières.**

JURY

Professeur Patrice RAT, Président

Docteur Nathalie JOURDAN, Directeur

Docteur Pierre FAURE

Docteur Laurence ESCALUP

Docteur Vanessa BLOCH

Remerciements

Cette thèse d'exercice a été réalisée en collaboration avec l'unité de préparation des anticancéreux (service pharmacie) de l'hôpital Saint-Louis, Paris.

Je souhaite exprimer ma profonde reconnaissance à *Monsieur le Professeur Patrice RAT* de l'université Paris Descartes pour avoir accepté au dernier moment de présider ce jury.

Ce travail a été encadré par *Madame Nathalie JOURDAN*, pharmacien des hôpitaux, hôpital Saint-Louis, Paris. Je tiens à lui exprimer ma profonde gratitude pour m'avoir si bien guidé et conseillé durant cette année. Sans vous ce travail n'existerait pas. Vous m'avez fait découvrir la pharmacie oncologique et partager vos connaissances au cours de mon premier semestre d'internat, merci beaucoup.

Je tiens à remercier *Monsieur Pierre FAURE*, chef du service de pharmacie, hôpital Saint-Louis, Paris. Merci pour votre accueil au cours de mes deux premiers semestres d'internat, merci d'avoir participé à la correction de ce travail, et merci de m'avoir conseillé lors de certains choix.

J'adresse aussi ma profonde reconnaissance à *Madame Vanessa BLOCH*, maître de conférences, praticien hospitalier, hôpital Fernand-Widal, Paris. Sans votre implication la soutenance de cette thèse aurait été impossible. Merci beaucoup.

Enfin je souhaite remercier *Madame Laurence ESCALUP*, pharmacien, institut CURIE, Paris. Merci de vos conseils avisés, merci d'avoir participé à la correction de ce travail, et merci de m'avoir si gentiment ouvert vos portes.

Je souhaite associer à ces remerciements l'ensemble de l'équipe de l'UPAC de l'hôpital Saint-Louis pour leur accueil et leur bonne humeur.

Je remercie tous mes cointernes pour les bons moments à l'hôpital comme à l'extérieur : Lionel, PH, Helene, Thomas, Toto, Mélanie, Cyril, Mickael, Maude, Pascale, Caroline, Anais, Mathieu, Laetitia, Bastien, Alexandre... Bise à tous.

Je pense aussi à tous mes bons amis de la faculté de pharmacie de Tours : Simon, Luc, Hugo, Doudou, Chonchon, Mathieu, Polo, Frédo, Karl... Bise les amis.

Et bien sur je pense tendrement à mes parents, ma sœur (Caroline), mon frère (Charles), et Sara.

Merci

Tables des matières

Introduction	1
I – Centralisation de la préparation des anticancéreux du CHU Saint Louis : l’UPAC	12
I-1 Présentation du CHU Saint Louis – PARIS et ses activités de cancérologie	12
I-2 Une réglementation exigeante : contrat de bon usage et agrément de l’INCA	14
I-3 Unité de préparation des anticancéreux	15
I-3-1 Organisation.....	15
<i>I-3-1-1 Equipements et locaux</i>	15
<i>I-3-1-2 Organisation humaine</i>	16
<i>I-3-1-3 Organisation de l’activité</i>	17
I-3-2 Activité.....	18
<i>I-3-2-1 Evolution de la centralisation des services</i>	18
<i>I-3-2-2 Analyse de l’activité de préparation jusqu’au 30 juin 2012</i>	19
<i>I-3-2-3 Augmentation de l’activité</i>	20
<i>I-3-2-4 Une activité importante : imaginer une nouvelle organisation</i>	21
II – Préparations hospitalières : aspects législatifs et techniques	22
II-1 De la préparation magistrale à la préparation hospitalière	22
II-1-1 Principe des préparations hospitalières.....	22
II-2 Aspect réglementaire : autorisation de l’ARS	23
II-3 De la prescription à la dispensation : sécurisation du circuit des préparations hospitalières	27
II-3-1 Dossier de lot / fiches de fabrications / étiquettes.....	28
II-3-2 Fabrication.....	29
II-3-3 Contrôle de teneur.....	29
II-3-4 Etat « en attente de libération ».....	29
II-3-5 Etat « mise en quarantaine ».....	29
II-3-6 Attribution à la prescription médicale et libération pharmaceutique.....	30
III – Résultats	31
III-1 Préparations hospitalières réalisées du 30/06/11 au 30/06/12	31
III-2 Ciblage des anticancéreux candidats	36
III-2-1 Standardisation des doses en cancérologie et préparations hospitalières.....	36
<i>III-2-1-1 Le calcul des doses en fonction de la surface corporelle est controversé</i>	36
<i>III-2-1-2 Calcul des doses : les autres méthodes utilisées</i>	38
<i>III-2-1-3 A l’hôpital Saint Louis</i>	39
<i>III-2-1-4 Bilan à l’heure actuelle</i>	39
III-2-2 Stabilité et conservation.....	40
III-2-3 Fréquence de prescription et doses cibles.....	44

III-2-4 Anticipation des prescriptions.....	54
III-2-5 Ergonomie de la préparation.....	58
III-2-6 Schéma thérapeutique : importance de l'ordre et de la durée d'administration.....	61
IV – Discussion.....	63
IV-1 Résultats : analyse et évolution.....	63
IV-1-1 Analyse.....	63
IV-1-2 Evolution de la production des préparations hospitalières du 01/07/12 au 01/11/12.....	66
IV-2 L'augmentation de l'activité de l'UPAC est elle synonyme de l'augmentation du nombre de références de préparations hospitalières ?.....	71
IV-2-1 Diminution des exigences physico-chimiques	71
IV-2-2 Ergonomie des préparations.....	73
IV-3 Place de l'automatisation.....	74
IV-3-1 Pompe BAXA REPEATER® : présentation d'un semi-automate.....	74
IV-3-2 De l'achat à la pratique	75
IV-3-2-1 Comparaison des campagnes de fabrication de 5-FU en méthode manuelle et en méthode semi- automatisée	75
IV-4 Nouvelles possibilités offertes par les préparations hospitalières.....	77
IV-4-1 Mise à disposition de préparations hospitalières : le kit de garde.....	77
IV-5 Résumé sur quelques points de discussion.....	79
V – Conclusion.....	81

Annexes

Liste des tableaux

Tableau I : Tableau récapitulatif du nombre moyen de préparations par jour et par services...	20
Tableau II : Production détaillée des campagnes de préparations hospitalières du 30/06/11 au 30/06/12.....	32
Tableau III : Formules de calcul de la surface corporelle.....	36
Tableau IV : Ciblage des stabilités optimales pour la fabrication de préparations hospitalières	41
Tableau V : Tableau résumé des spécialités pouvant être fabriquées par lot, classées selon le critère de fréquence de prescription.....	55
Tableau VI : Identification des pathologies d'évolution stable et les principaux protocoles d'anticancéreux associés prescrits entre le 01/04/12 et le 01/06/12.....	55
Tableau VII : Identification des pathologies d'évolution instable et les principaux protocoles d'anticancéreux associés prescrits entre le 01/04/12 et le 01/06/12.....	56
Tableau VIII : Tableau résumé des spécialités aptes à la fabrication par lot selon le critère d'anticipation de la prescription.....	58
Tableau IX : Tableau résumé des spécialités aptes ou non à la fabrication par lot selon le critère d'ergonomie de la préparation.....	60
Tableau X : Tableau résumé des spécialités administrées en premier à la suite d'un protocole de prémédication par risque d'hypersensibilité.....	62
Tableau XI : Nombre de préparations hospitalières par campagne en novembre 2012.....	63
Tableau XII : Comparaison des préparations hospitalières produites entre le CHU Saint-Louis et l'Institut Curie fin 2012.....	65
Tableau XIII : Production détaillée des campagnes de préparations hospitalières du 01/07/12 au 01/11/12.....	67
Tableau XIV : Ciblage de nouveaux anticancéreux : doses cibles et fréquences de prescriptions.....	72
Tableau XV : Comparaison des campagnes manuelles et automatisées (pompe BAXA REPEATER®) en temps de préparation d'une poche, et écart du contrôle par rapport à la concentration théorique entre la poche mère et les poches filles avec la méthode automatisée.....	76
Tableau XVI : Composition du kit de préparations hospitalières utilisé en dehors des horaires d'ouverture de l'UPAC.....	78

Liste des figures

Figure 1 : Centralisation des services de l'UPAC depuis l'ouverture jusqu'au 30/06/2012...	19
Figure 2 : Nombre de préparations par jour ouvrés.....	19
Figure 3 : Augmentation du nombre de préparations réalisées par l'UPAC entre 2009 et 2012	21
Figure 4 : Schéma générale du circuit du médicament et intégration des préparations hospitalières.....	28
Figure 5 : Répartition du nombre de campagnes de préparations hospitalières du 30/06/11 au 30/06/12.....	34
Figure 6 : Tendances de la production de préparations hospitalières du 30/06/11 au 30/06/12	35
Figure 7 : Evolution du pourcentage de la production totale réalisé par les préparations hospitalières du 30/06/11 au 30/06/12.....	35
Figure 8 : Tendances de la production de préparations hospitalières du 30/06/11 au 01/11/12	70
Figure 9 : Comparaison des fréquences de préparations entre les deux périodes étudiées.....	71

Liste des annexes

Annexe 1 : Dossier de lot de préparation hospitalière de 5-FU 650 mg.....	82
Annexe 2 : Fiche de fabrication de préparations hospitalières de 5-FU 650 mg.....	83
Annexe 3 : Planche d'étiquettes de préparations hospitalières de 5-FU 650 mg.....	84
Annexe 4 : Procédure de dispensation des préparations hospitalières du kit de garde.....	85
Annexe 5 : Procédure de préparation d'un kit d'urgence de préparations hospitalières pour les prescriptions en dehors des horaires d'ouverture de l'UPAC.....	88

Liste des abréviations

Ac : Anticorps

AEG : Altération de l'état générale

AJA : Adolescents et jeunes adultes

AK: Anticancéreux

ANSM: Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé

ARS: Agence régionale de santé

AUC: Aire sous la courbe

BPP: Bonnes pratiques de préparation

BPF: Bonnes pratiques de fabrication

BSA: Calcul des doses basé sur la surface corporelle

CH: Centre hospitalier

CHIP: Chimio hyperthermie intra péritonéale

CHU: Centre hospitalier universitaire

Cmax: Concentration maximale

Cmin: Concentration minimale

CMR: Cancérogène, mutagène, et toxique pour la reproduction

CMS: Centre des maladies du sein

COMED: Commission du médicament

CSP: Code de la santé publique

DCI: Dénomination commune internationale

DM: Dispositif médicale

EC-T: Epirubicine, Cyclophosphamide, Taxotère

GHU: Groupe hospitalier universitaire

HD: Hautes doses

HDJ: Hôpital de jour

HSR: Hypersensibilité retardée

IDE: Infirmier(e) diplômé(e) d'état

INCA: Institut nationale du cancer

LLC: Leucémie lymphoïde chronique

MCO: Médecine, chirurgie, obstétrique

Mg: Milligrammes

MI : Millilitres

MO: Moelle osseuse

NaCl: Chlorure de sodium

NFS: Numération formule sanguine

PD: Pharmacodynamie

PK: Pharmacocinétique

PPH: Préparateur en pharmacie hospitalière

PUI: Pharmacie à usage intérieure

RCP: Résumé caractéristiques produits

SC: Sous cutanée

T2A: Tarification à l'activité

TMS: Troubles musculaires squelettiques

UFLIN: Unité fonctionnelle de lutte contre les infections nosocomiales

UPAC: Unité de préparations des anticancéreux

UV: Ultraviolet

ZAC: Zone à atmosphère contrôlé

Introduction

L'hôpital Saint-Louis de Paris est un pôle d'excellence européen de cancérologie. Le nombre estimé de prescriptions d'anticancéreux (hors traitements ambulatoires) est d'en moyenne 70000 par an pour un budget supérieur à 20 millions d'euros. La centralisation des services autour de la PUI pour la préparation des anticancéreux a débuté en 2009 et l'unité de préparations des anticancéreux s'est engagée à la centralisation complète d'ici avril 2013.

Afin de faire face à l'activité croissante de production, l'UPAC a mis en place en 2011 (après la demande d'autorisation à l'ARS) le circuit des préparations hospitalières d'anticancéreux : il s'agit de préparations fabriquées par lot, non extemporanées, et non nominatives. Ce mode de préparation fait suite à la réflexion sur la standardisation des doses entamée depuis quelques années. L'hôpital Saint-Louis est un des centres hospitaliers précurseurs de cette activité.

Après avoir rappelé les étapes primordiales de la centralisation des préparations de médicaments anticancéreux au sein de l'hôpital Saint-Louis, les objectifs de ce travail sont dans un premier temps de récapituler et d'expliquer les étapes nécessaires à la mise en place du circuit novateur des préparations hospitalières d'anticancéreux. Nous établirons ensuite les critères de ciblage des anticancéreux candidats à la préparation à l'avance par lot afin de les sélectionner. Les données exploitées sont extraites du logiciel CHIMIO® sur une période d'un an (du 30/06/11 au 30/06/12).

Les préparations hospitalières étant l'une des solutions à l'augmentation de l'activité de production de l'UPAC prévue, il s'agira alors de déterminer si ce circuit permet véritablement de lisser la production quotidienne tout en garantissant la sécurité du personnel et des patients.

I – Centralisation de la préparation des anticancéreux au CHU Saint-Louis : l'UPAC

I-1 Présentation du CHU Saint-Louis – Paris et de son activité de cancérologie

L'hôpital Saint-Louis : une histoire riche expliquant sa spécialisation actuelle

L'hôpital Saint-Louis fut créé à partir de 1607 sur décision d'Henri IV pour désengorger l'Hôtel-Dieu lors d'épidémies de peste (68 000 morts à Paris pour la seule épidémie de peste de 1562), il lui donna le nom de Saint-Louis en souvenir de son aïeul Louis IX, mort de la peste devant Tunis en 1270. Evacué une première fois en 1636, l'hôpital est ré-ouvert pendant la Fronde en 1651. Il reçut les blessés de la bataille du Faubourg Saint-Antoine. Il fut à nouveau réquisitionné, lors de batailles à Paris (1670-1754), jusqu'à l'incendie de l'Hôtel-Dieu en 1773 qui signa l'ouverture définitive de l'hôpital Saint-Louis. L'hôpital Saint-Louis construit selon un quadrilatère accessible par une seule entrée placée près d'une chapelle, présentait les dispositions architecturales de nature à en faire un "temple" de la dermatologie : peste, syphilis, psoriasis, teigne, lèpre, mycoses cutanées, etc... étaient admis à Saint-Louis et selon le principe de cause à effet, les plus grands dermatologistes de leur temps s'y consacrèrent pour y trouver remède. La réputation de l'hôpital Saint-Louis devint européenne, puis mondiale. Elle l'est restée et l'est encore aujourd'hui. Toutefois, cette réputation, la dermatologie dut la partager à partir du milieu du XX^{ème} siècle avec une autre spécialité médicale : **l'hématologie**. Les toutes premières greffes de moelle osseuse réussies ont été réalisées en 1959 par Jean Bernard à l'hôpital Saint-Louis sur 6 physiciens yougoslaves irradiés accidentellement dans un réacteur nucléaire. 4 ont survécus à la greffe. L'un des internes était alors le futur cancérologue Georges Mathé qui réalisa les premières greffes de moelle osseuse, traitement de référence de toutes les formes de leucémies et autres maladies hématologiques graves. Dans les années 80, Eliane Gluckman se voit confier par Jean Bernard la responsabilité du service de greffe de moelle à l'hôpital Saint-Louis. Elle est à l'origine de la première greffe de sang de cordon sur un enfant américain souffrant de la maladie de Fanconi (aplasie médullaire d'origine autosomique récessive).

Au nord de Paris, Saint-Louis porte le flambeau de la cancérologie

L'hôpital Saint-Louis est un des centres hospitalo-universitaires (CHU) de l'assistance publique-hôpitaux de Paris qui regroupe 37 hôpitaux réunis en 12 groupes hospitaliers. Situé dans le groupe hospitalier Saint-Louis (SLS) / Lariboisière (LRB) / Fernand-Widal (FW), l'hôpital comprend 21 services d'hospitalisations, des hôpitaux de jour dont 6 spécialisés en onco-hématologie (CMS/Oncologie/Immuno-hémato/Gastro-enterologie/Dermatologie/AJA), des services d'anesthésie-bloc-urgences-réanimation ainsi que des centres de recherche. Ses spécialités majeures sont les greffes, la réparation cutanée et surtout la cancérologie. En effet outre l'activité d'hématologie importante, l'hôpital Saint-Louis est aussi spécialisé en oncologie, avec comme tumeurs les plus fréquentes : adénocarcinomes du sein, prostatiques, tumeurs digestives (colorectales...), tumeurs rénales, sarcome des tissus mous, sarcome d'Ewing, sarcome de Kaposi, mélanome.... C'est le premier centre greffeur de moelle osseuse d'Europe. Il participe, notamment pour la cancérologie, au réseau Onconord et au réseau sein St-Louis.

En 2010, 548 lits d'hospitalisations permettaient d'effectuer 24 795 séjours d'hospitalisations (MCO), et 22 777 séances de chimiothérapies anticancéreuses en ambulatoires (HDJ). Un séjour sur deux (55 %) est lié à une maladie cancéreuse. Le nombre de prescriptions d'anticancéreux (et donc le nombre de préparations) a été estimé à 70 000/an. Cette activité est répartie sur les services de cancérologie et d'hématologie. En 2011 le budget des anticancéreux représente plus de 24,5 millions d'euros sur un total des dépenses en médicaments de 66 millions d'euros (soit près de 40 % des dépenses en médicaments), et près de 20 % du total des dépenses médicales de l'hôpital (environ 125 millions d'euros). C'est le plus important budget hors GHS de toute l'AP-HP.

La pharmacie à usage intérieure référence 209 molécules anticancéreuses et le Thesaurus, à ce jour, 922 protocoles d'anticancéreux. L'activité de recherche clinique est particulièrement importante : 400 essais cliniques sont actuellement activés, cela permettant une mise à jour très réactive du Thesaurus. L'apparition de nouvelles molécules, les dernières données bibliographiques, ainsi que la collaboration médecin/pharmacien facilitent l'actualisation des schémas thérapeutiques, dans le but d'optimiser la prise en charge du patient (conformément à l'article 6 du décret n° 2008-1121 du 31 octobre 2008 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale: « l'établissement s'engage...dans le domaine du cancer : organiser et rendre

traçable la pratique pluridisciplinaire au sein de l'établissement, pour garantir aux patients une proposition de stratégie thérapeutique concertée s'appuyant sur des protocoles validés et actualisés... »).

I-2 Une réglementation exigeante : contrat de bon usage et agrément de l'INCA

Pour pouvoir pratiquer la cancérologie, un centre hospitalier doit être agréé par l'INCa. La définition par l'INCa des critères d'agrément en cancérologie est issue d'une analyse approfondie de la littérature internationale et d'un processus de concertation initié par l'INCa avec des experts nationaux, les sociétés savantes, les fédérations hospitalières, les pouvoirs publics et les associations de patients.

Ces critères techniques concernent en premier lieu les trois grandes disciplines thérapeutiques du cancer : la chirurgie des cancers, la radiothérapie externe et la **chimiothérapie**.

Trois critères sur les quinze nécessaires à l'agrément concernent directement la PUI :

- Dans l'attente de la mise en place d'une unité centralisée, la préparation des anticancéreux doit être sous la responsabilité d'un pharmacien, dans des locaux dédiés, sous isolateur ou sous hotte à flux d'air laminaire vertical avec évacuation vers l'extérieur.
- Une procédure permettant de réaliser une chimiothérapie en urgence est formalisée par écrit.
- La pharmacie dispose de la liste des protocoles de chimiothérapie couramment administrés dans l'établissement. La préparation, la dispensation et le transport de la chimiothérapie sont tracés à la PUI.

La législation via le Contrat de Bon Usage des médicaments et des produits et des prestations (1), impose déjà aux établissements de santé la centralisation des préparations des anticancéreux et l'informatisation de la prescription médicale dans le but notamment d'assurer la qualité du circuit du médicament.

La prise en charge de cette activité de préparations des anticancéreux, réalisée auparavant sous hottes dans les services par les infirmières, vise à sécuriser les différentes étapes de la prescription à l'administration au patient. C'est ainsi que le groupe hospitalier Saint-Louis,

Lariboisière Fernand Widal s'engage dans cette démarche de sécurisation du circuit du médicament en ouvrant en avril 2009 l'unité de préparation des anticancéreux (UPAC) à Saint-Louis (1).

I-3 Unité de préparation des anticancéreux

L'ouverture de l'UPAC s'est effectué le 2 avril 2009, l'unité est actuellement ouverte du lundi au vendredi de 8h à 18h soit 50 heures par semaine.

I-3-1 Organisation

I-3-1-1 Equipements et locaux

Dans le cadre de la sécurisation du circuit du médicament, l'UPAC, en conformité avec le chapitre 6 des Bonnes Pratiques de Préparations (BPP) de décembre 2007 (2), assure la préparation des anticancéreux destinés à la voie parentérale dans une zone d'atmosphère contrôlée (ZAC) constituée de locaux et/ou d'équipements dont les qualités microbiologiques et particulaires de l'air sont maîtrisées.

La majorité des médicaments manipulés est classée CMR, leurs manipulations sont régies par les articles R4412-59 à R4412-93 du Code du Travail (3). Les préparations sont réalisées dans des conditions aseptiques, l'atmosphère interne stérile garantissant la stérilité des préparations, et protégeant ainsi les manipulateurs des effets toxiques des anticancéreux.

Le choix d'équipements est sous la responsabilité du pharmacien. Deux types d'équipements existent : hotte à flux d'air laminaire (système semi-ouvert) et isolateur (système clos) L'intérieur de l'isolateur est en dépression par rapport à l'extérieur, permettant le confinement des anticancéreux.

Les isolateurs, de la société Eurobiocancept[®], sont reliés par deux par un sas de stérilisation de 0.53m³ (Clarus Port, société Bioquell[®]) vaporisant du peroxyde d'hydrogène 30 % (aussi efficace et moins nocif que l'acide peracétique). La durée d'un cycle de stérilisation est courte (14 à 17 minutes), le temps de contact est de 7 minutes. Deux types de charges ont été qualifié :

- charge légère : inférieure ou égale à 5 paniers, pour les préparations urgentes.
- charge lourde : supérieure à 5 paniers.

La manipulation sous hotte est effectuée par deux PPH, un manipulateur et un aide-manipulateur donnant de façon stérile les DM et les spécialités. Ce dernier assure aussi le contrôle visuel de la préparation.

I-3-1-2 Organisation humaine

L'UPAC est constituée de trois secteurs:

- Production :
 - Un pharmacien praticien hospitalier organisant l'activité de production et responsable de la qualité des préparations. De plus il est responsable de :
 - l'actualisation du logiciel CHIMIO®
 - l'organisation du suivi des équipements (maintenance, dysfonctionnement)
 - la transmission des informations au sein de l'équipe
 - la création et l'actualisation des données concernant les DCI et les produits
 - du circuit des préparations hospitalières.
 - Un pharmacien praticien hospitalier référent Thesaurus, gère l'actualisation des protocoles anticancéreux, et participe à la production.
 - Un pharmacien assistant spécialiste responsable de l'application et du suivi des procédures d'assurance qualité : des contrôles microbiologiques, particuliers, ainsi que de la rédaction et l'actualisation des procédures. Il participe à la production.
 - Un pharmacien attaché participe à la production et est en charge du suivi des indicateurs de l'unité.
 - Un interne en pharmacie qui participe à la production et est responsable du suivi des lots de préparations hospitalières.
 - Quatorze PPH prennent en charge la fabrication, de plus chacun est responsable d'un aspect qualité ou organisationnel : contrôles microbiologiques environnementaux, retours, défauts de qualité, préparations hospitalières, coordination et planning de fabrication.
- Contrôle analytique :

- Un pharmacien praticien hospitalier : validation des contrôles, en temps réel et avant libération, mise à jour et validation des techniques de dosages des anticancéreux.
 - Un pharmacien attaché seconde la validation des contrôles analytiques.
 - Un interne et un externe en pharmacie.
 - Trois techniciens de laboratoires.
- Livraison :
- Deux aides-soignants et deux agents hospitaliers sont en charge de la livraison des préparations dans les services d'HDJ et d'hospitalisations (environ 10 livraisons par jour). Ils sont responsables des entrées en stock (décontamination des spécialités et saisies informatiques) et du bio nettoyage de la ZAC.

Le bon fonctionnement de l'UPAC dépend de ces activités indissociables.

I-3-1-3 Organisation de l'activité

Les unités de fabrication sont des préparations magistrales prêtes à l'emploi dans le cadre d'une prise en charge globale des traitements du cancer : cytotoxiques et anticorps monoclonaux. Les préparations sont exclusivement des formes stériles injectables, il s'agit de reconstitutions, suivies ou non de dilutions, et fabriquées selon le résumé caractéristique du produit.

La standardisation des doses d'anticancéreux a été adoptée sur l'hôpital depuis quelques années. Le comité du médicament a validé l'utilisation de doses arrondies en utilisant la méthode de « dose arrondie standard » ou « dose-banding » (voir partie *III-2-1-2 Calcul des doses : les autres méthodes utilisées*).

Le circuit des anticancéreux est informatisé, les services centralisés disposent tous du logiciel **CHIMIO**[®] (Computer Engineering). Il permet la prescription médicale, la validation pharmaceutique, l'impression d'une fiche de fabrication et des étiquettes, l'enregistrement du contrôle analytique, la libération de la préparation et l'administration au patient. Chaque étape est tracée par le paraphe de celui qui l'exécute et informatiquement.

I-3-2 Activité

Au premier mai 2012, c'est-à-dire à trois ans, l'UPAC centralise neuf services d'hospitalisations : pneumologie, dermatologie, gastroentérologie, maladies du sang, hématologie pour adolescents et jeunes adultes, unité fonctionnelle de greffe de moelle osseuse, oncologie et radiothérapie. Ainsi que six hôpitaux de jour qui représentent 70 % de l'activité : immuno-hématologie et son unité de soin externe, centre des maladies du sein, gastro-entérologie, oncologie médicale, et dermatologie.

L'UPAC rentre donc dans ses objectifs et l'augmentation de son activité est conforme à ses engagements.

I-3-2-1 Evolution de la centralisation des services

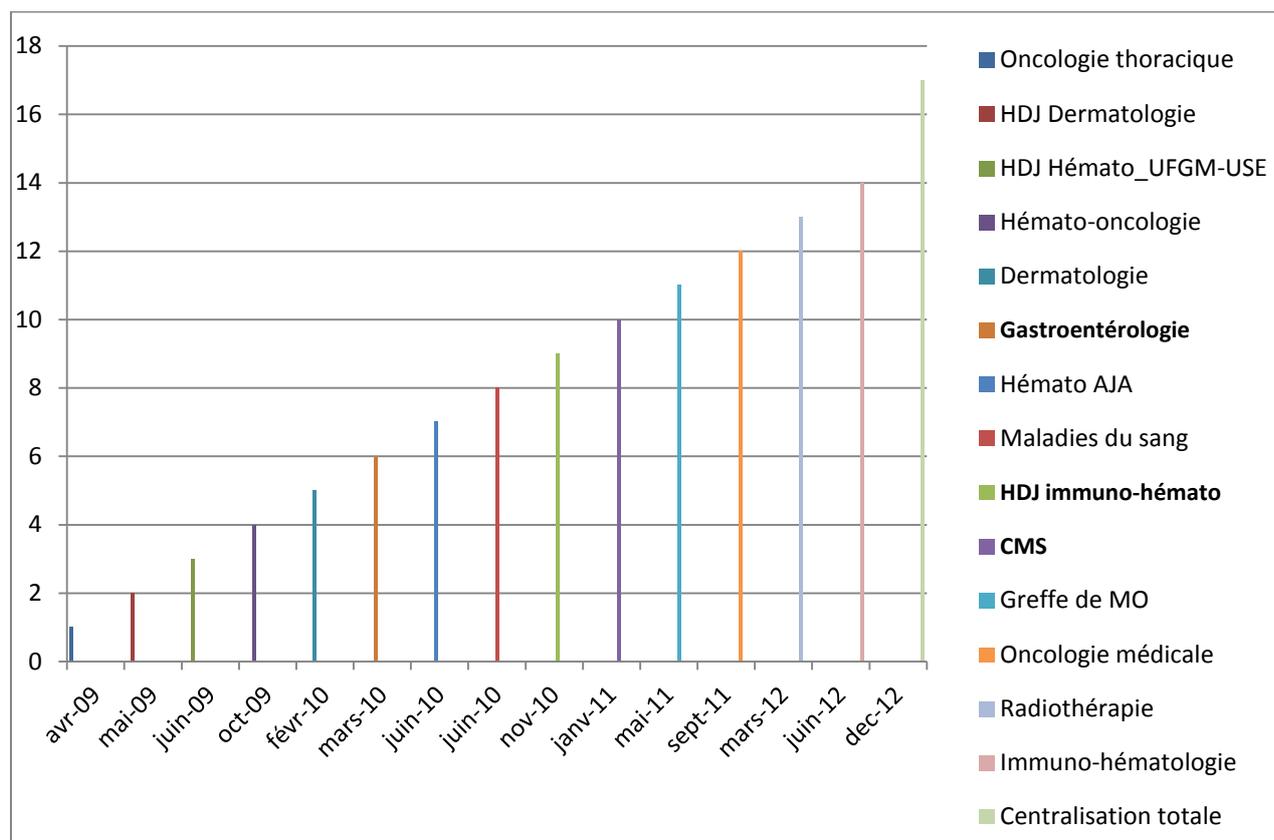
La prise en charge de services par l'UPAC est encadrée par des règles :

- Le souhait du service clinique de centraliser ses préparations dans le but de recentrer l'activité des IDE sur l'accueil et les soins. De plus le médecin référent accède à l'informatisation de la prescription des anticancéreux et perçoit donc tout son intérêt (uniformisation des protocoles, prescriptions facilitées, accès à l'historique patient).
- L'organisation avec l'UPAC : l'intégration d'un nouveau service modifie son organisation en tenant compte du délai de préparation (1h15). Celui-ci doit anticiper les prescriptions et avoir les résultats biologiques (faxés au prescripteur la veille avant 16h00).

Ainsi, entre la prise en charge de deux services d'HDJ un délai de plusieurs mois est nécessaire et entre deux services d'hospitalisations un délai d'environ trois mois est nécessaire. Ceci afin que la pharmacie et le service clinique s'adaptent l'un à l'autre, pour souvent, devoir modifier leur organisation respective.

Avant et après chaque intégration de service une réunion est organisée avec les pharmaciens, le cadre de l'UPAC, ainsi que les prescripteurs, les IDE et la cadre du service.

Figure 1: Centralisation des services de l'UPAC depuis l'ouverture au 30/06/2012



Le délai minimum de centralisation est respecté (moyenne= 3,28 mois et écart-type= 1,92 mois) en fonction de l'activité du service centralisé et des problèmes organisationnels rencontrés entre les deux structures.

I-3-2-2 Analyse de l'activité de préparation jusqu'au 30 juin 2012

En 2011 l'UPAC a réalisé 40 997 préparations soit une moyenne de 164 préparations par jour.

Figure 2 : Nombre de préparations d'anticancéreux par jour ouvrés

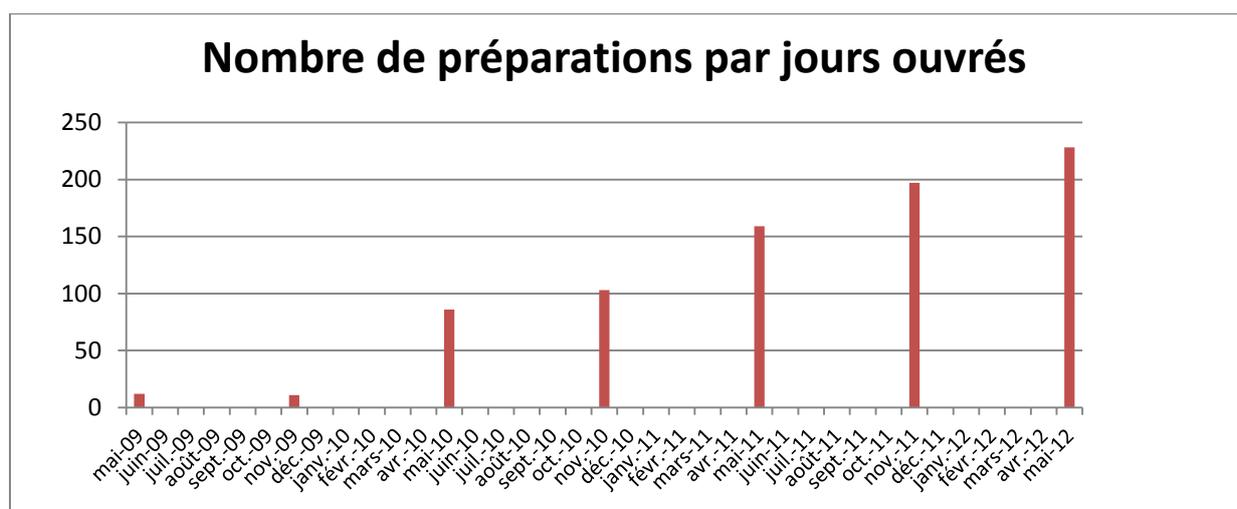


Tableau I : Tableau récapitulatif du nombre moyen de préparations par jour et par services

Date de centralisation	Service centralisé	Nombre de préparations / Jour
Avril 2009	Pneumologie	2
Mai 2009	HDJ dermatologie	3
Juin 2009	HDJ hématologie, USE	49
Octobre 2009	Hématologie-oncologie	20
Février 2010	Dermatologie	6
Mars 2010	Gastroentérologie et HDJ	22
Juin 2010	Hémato adolescents et jeunes adultes	7
	Hospitalisation et HDJ maladie du sang	10
Novembre 2010	HDJ immuno-hématologie	4
Janvier 2011	Centre des maladies du sein	35
Mai 2011	Greffe de MO	2
Septembre 2011	Oncologie médicale	30
Mars 2012	Radiothérapie	3
Juin 2012	Immuno-hématologie	20

Extension de l'activité de l'UPAC au site de Lariboisière :

Suite à une convention entre l'hôpital St-Louis et Lariboisière, l'UPAC délivre depuis novembre 2010 des préparations de médicaments anticancéreux spécifiques au CHU Lariboisière et concernant ses services de chirurgie viscérale, gynécologie et radiologie.

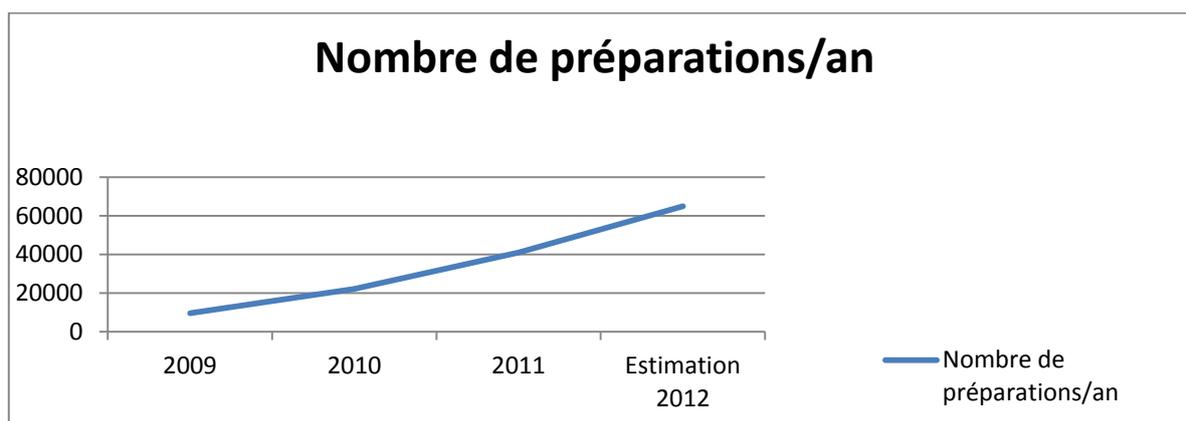
L'hôpital Lariboisière n'est pas autorisé à exercer la cancérologie, ainsi il s'agit exclusivement de préparations nécessitant un équipement particulier cas des CHIP en chirurgie viscérale et des billes chargées de doxorubicine (DC Beads), ainsi que des préparations permettant une administration en urgence (seringues de méthotrexate dans le cadre des grossesses extra-utérines).

I-3-2-3 Augmentation de l'activité

En 2009 l'UPAC a réalisé 9 642 préparations d'anticancéreux, en 2010 : 22 062 et en 2011 : 40 997 préparations. L'unité devrait atteindre son activité maximale fin avril 2013, avec un nombre de préparations annuels entre 65 000 et 80 000, estimation effectuée à partir de la posologie moyenne et du nombre de flacons dispensés par spécialité et par dosage, en prenant en compte l'augmentation inéluctable de l'activité avec l'arrivée de nouveaux prescripteurs en HDJ immuno-hématologie et l'augmentation du nombre de lits au CMS.

L'activité est très variable et non anticipable, une « petite » production quotidienne s'échelonne de 160 à 240 préparations, et une « grosse » production de 170 à 328 préparations.

Figure 3 : Augmentation du nombre de préparations réalisées par L'UPAC entre 2009 et 2012



I-3-2-4 Une activité importante : imaginer une nouvelle organisation

Il est donc clairement établi qu'à la fin 2012 l'activité journalière avoisinera les 250 préparations par jour, voir 300 les vendredis où, l'activité est plus forte car elle comprend les

administrations effectuées le week-end (en hospitalisation). Face à cette montée en puissance il est nécessaire de trouver des solutions pour continuer à assurer la production journalière dans l'intervalle des horaires d'ouverture, et, maintenir un délai minimum de mise à disposition des préparations, évitant une désorganisation dans les services de soin et l'attente des patients.

Depuis le 1^{er} janvier 2012 le laboratoire de contrôle est ouvert jusqu'à 17h45 ce qui évite le double contrôle visuel au cours de la production, et diminue donc la charge de travail en fin de journée.

L'optimisation de l'activité passe tout d'abord par l'anticipation de la préparation magistrale. Cela nécessite une organisation rigoureuse des services de soins qui doivent s'assurer, la veille, de la venue du patient et de son état clinico-biologique. Certains services, surtout les HDJ, ont une IDE coordinatrice qui contacte le patient la veille. Cela permet de décider d'un éventuel décalage du cycle, sous réserve de confirmation médicale. Les prescriptions anticipables pour les pathologies pour lesquelles les cures sont prévus (exemple du cancer du sein traité par EC-T en adjuvant) compensent celles pour lesquelles l'évolution clinico-biologique ne permet pas de valider la prescription avant l'admission du patient.

Actuellement la production est assurée par 16 PPH, 2 nouveaux PPH sont attendus en septembre 2012.

Une augmentation des horaires d'ouverture de l'UPAC a été effectuée jusqu'à 18h30 pour les préparations de l'activité du lendemain. Une augmentation plus importante de ces horaires (jusqu'à 20 h 00 et/ou ouverture le samedi matin) provoquerait un décalage avec les horaires des HDJ (8h à 19h la semaine) qui représente 70 % de l'activité.

L'activité des préparations hospitalières débutée fin 2011, et pour laquelle la PUI de l'hôpital Saint-Louis a eu l'autorisation de l'ARS en septembre 2011, devrait considérablement lisser la charge de travail dans ce contexte de production maximale.

II-Préparations hospitalières : aspect législatif et technique

II-1 De la préparation magistrale à la préparation hospitalière

L'objectif est le lissage de l'activité en assurant un délai maximum de 1h15 entre la prescription et la livraison.

II-1-1 Principe des préparations hospitalières

Les doses de chimiothérapie anticancéreuses sont préparées de manière nominative. Il s'agit donc de préparations magistrales. En effet, celles-ci sont définies comme « *tout médicament préparé extemporanément en pharmacie selon une prescription destinée à un malade déterminé* » (article L 5121-1 du code de la Santé publique (CSP)(4)). A l'inverse, une préparation hospitalière est définie comme « *tout médicament, à l'exception des produits de thérapie génique ou cellulaire, préparé en l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée, par une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé (PUI) ou par un établissement pharmaceutique autorisé au sein d'un établissement de santé (EP/ES)* »

Les préparations hospitalières sont réalisées à l'avance, en série et de façon homogène (par lot). Pour avoir le droit de réaliser ce type de préparation, la PUI doit avoir reçu l'autorisation de l'Agence Régionale de Santé (ARS) dont elle dépend. Elles sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients de l'établissement.

Chaque année, tous les lots de préparations hospitalières fabriqués doivent être déclarés à l'ANSM : cependant celle-ci considère ces préparations comme de simples reconstitutions effectuées selon le RCP du produit, qu'il n'est donc pas nécessaire de déclarer.

Aussi, il existe une ambiguïté sur le statut des préparations d'anticancéreux injectables fabriquées par lot, à l'avance et non nominatives qui conduit à une divergence de position entre les 2 instances réglementaires

De plus, une exception existe : si une étape de répartition intervient dans le processus de reconstitution, les préparations sont considérées comme « hospitalières » et leurs déclarations annuelles à l'ANSM deviendraient obligatoires

En Suisse, les règles de bonnes pratiques de fabrication de médicaments cytotoxiques en petites quantités ont été intégrées à la 10^{ème} édition de la pharmacopée helvétique en 2006 (5). Elles posent les bases de BPF à respecter lors de la préparation de tout médicament en petites quantités (à l'unité pour une préparation magistrale, ou en lots pour le stock). Il est fait une distinction entre la confection (reconstitution d'un médicament selon les indications du fabricant) et la fabrication (préparation selon les BPF et dans des conditions adéquates d'environnement contrôlé) (6), ainsi la préparation de médicaments anticancéreux n'est pas

considérée comme de la reconstitution, et les petits lots (< 20 préparations) de préparations de cytostatiques ne sont pas considérés comme des préparations hospitalières.

Le manque de précision sur ce statut sème le trouble et place le pharmacien en difficultés : la particularité et la sécurisation de ce circuit ont conduit le pharmacien de l'UPAC à effectuer la démarche volontaire de demande d'autorisation auprès de l'ARS Ile-De France

II-2 Aspect réglementaire : autorisation de l'ARS

Afin d'établir ce circuit, des lots de petite taille ont été effectués permettant de retenir les étapes critiques et la faisabilité de cette nouvelle organisation. Effectués avant l'autorisation officielle de l'ARS, celle-ci a cependant été tenue au courant de cette démarche pragmatique. Il s'agit d'une modification des éléments de l'autorisation initiale d'une PUI pour la préparation de médicaments stériles. L'hôpital St-Louis n'étant pas autorisé à fabriquer des préparations hospitalières stériles (collyres...), une demande d'autorisation auprès de l'ARS fut nécessaire. Aussi, les hôpitaux autorisés à fabriquer ce type de préparation peuvent par extension fabriquer des préparations hospitalières d'anticancéreux (actuellement il s'agit de la même autorisation).

Première étape :

L'équipe pharmaceutique de l'UPAC a constitué un dossier reprenant le fonctionnement général du circuit de préparation des médicaments anticancéreux en terme notamment de personnels, de locaux, de matériels, d'assurance qualité et d'activité. Le fonctionnement de l'activité des préparations hospitalières y est détaillé et expliqué.

Deuxième étape :

Les pharmaciens inspecteurs de santé publique de l'ARS en présence des pharmaciens de l'UPAC (production et contrôle), de la cadre de santé de l'UPAC, ainsi que du chef de service ont inspecté l'UPAC le 01^{er} Aout 2011.

Cette inspection a pour but d'évaluer les moyens alloués à la PUI et son organisation dans le contexte de cette demande de modification. Les remarques objectives des inspecteurs ont permis à l'UPAC d'améliorer la sécurisation du circuit des préparations hospitalières.

	Remarques ARS	Décisions UPAC
UPAC	- Augmentation des moyens en personnel alloués à l'UPAC.	<p>- L'organisation évolue avec l'augmentation de la prise en charge de nouveaux services et une augmentation des horaires d'ouverture ne pourra s'effectuer sans recrutements à terme:</p> <ul style="list-style-type: none"> o <u>Personnel non médical</u> : 16 postes de PPH o <u>Contrôle analytique</u> : 3 postes de techniciens de laboratoire. <ul style="list-style-type: none"> o <u>Personnel médical</u> : 30 demi-journées supplémentaires pour assurer la production et le contrôle analytique. <p>=> La direction s'est engagée à soutenir l'évolution de l'activité de centralisation des chimiothérapies, malgré un contexte budgétaire difficile.</p>
Préparations hospitalières	<p>- La version disponible de Chimio 3.2.5 ne permettant pas la mise en place d'un circuit sécurisé pour les préparations hospitalières => validation des outils conçus sur EXCEL® (dossiers de lots, fiches de fabrications, étiquettes), qui permet :</p> <ul style="list-style-type: none"> o Le recopiage automatique des cellules communes aux trois fichiers, la saisie manuelle étant une source d'erreurs. o Le calcul via des formules figées de paramètres sensibles. o Une traçabilité des étapes, le nom et le paraphe de l'acteur de chaque action devant être indiqués. 	<p>- Utilisation du logiciel EXCEL® et préparations hospitalières:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Les données critiques de la fiche de fabrication sont saisies par le pharmacien responsable de la production : elles sont vérifiées de façon indépendante par un collègue pharmacien. Une double contresignature valide ainsi la qualité de cette fiche et rend alors accessible son utilisation. o Les données critiques sont dans des cellules à accès protégé par un mot de passe connu des pharmaciens responsables. Seules restent accessible celles qui sont modifiées lors de la préparation de chaque lot. (Annexes 1, 2, 3)
	<p>- Réévaluation de la durée de conservation des préparations réalisées au regard de la stabilité physicochimique mais également du risque microbiologique et de la période moyenne prévue pour qu'un lot de préparation hospitalière soit entièrement</p>	<p>- Durées de stabilité des préparations : elles sont fixées par le pharmacien responsable de la production, il s'appuie sur les données bibliographiques publiées et utilise la base de données reconnue STABILIS 3.0.</p> <p>- Du fait de l'importance de la production et de</p>

	utilisé	la rapidité d'attribution de l'intégralité d'un lot, la durée de conservation sera limitée à 28 jours pour toutes les spécialités préparées, sauf exceptions où un renouvellement d'un mois sera possible.
	<ul style="list-style-type: none"> - Contrôle analytique : <ul style="list-style-type: none"> o En dehors d'un contexte de répartition (pompe répartitrice) un contrôle analytique, un contrôle par pesée, ou un contrôle par double visu doit être réalisé pour chaque préparation. o Extension aux dosages des anticorps monoclonaux. 	<ul style="list-style-type: none"> - Contrôle analytique de chaque préparation du lot en l'absence de répartition. En l'absence de ce contrôle : double visu de chaque préparation. - Depuis la décision de préparer les poches par campagnes, la réflexion sur la mise en place d'un contrôle analytique des Ac monoclonaux injectables a débuté, deux méthodes sont envisagées : <ul style="list-style-type: none"> o Chromatographies spécifiques des protéines. o Spectrophotométrie UV couplée à la spectrométrie RAMAN (7) (8).
	<ul style="list-style-type: none"> - La décision de libération paramétrique des préparations hospitalières doit intégrer les différents paramètres directement liés à la préparation, les résultats analytiques et également les critères environnementaux. (BPP, point 6.8). Ces paramètres assurent l'intégrité de la préparation. 	Exemple du dossier de lot du 5-FU 650 mg. (Annexes 1, 2, 3)
	<ul style="list-style-type: none"> - Mise en place d'un circuit renforcé de la contamination fongique de l'environnement (en ZAC). 	<ul style="list-style-type: none"> - L'ensemble des procédures du suivi de contamination fongique et particulaire mises en place a été révisé avec l'UFLIN, certaines modifications ont été apportées par le pharmacien responsable : <ul style="list-style-type: none"> o Augmentation de la durée d'incubation des contrôles microbiologiques ZAC: 5 jours à 22°C. o Suivi dans le temps de la contamination microbiologique (6 mois) et particulaire (1 an).
	<ul style="list-style-type: none"> - Les modalités d'identification nominative de la préparation hospitalière attribuée seront précisées dans la procédure. 	<ul style="list-style-type: none"> - Identification nominative de la préparation hospitalière par double attribution: <ul style="list-style-type: none"> o Une préparation hospitalière est attribuée à un

		<p>patient.</p> <ul style="list-style-type: none"> o Un patient est associé à une préparation hospitalière. <p>Le pharmacien :</p> <ul style="list-style-type: none"> o Vérifie que la préparation attribuée correspond à la prescription (spécialité, dosage, solvant) et sa date de péremption o Il effectue la seconde association : <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Papier : une étiquette nominative est collée au verso de la fiche de fabrication du lot. <input type="checkbox"/> Informatique par le logiciel CHIMIO® : un manipulateur fictif est « préparation hospitalière » et le contrôleur est le pharmacien libérant.
--	--	---

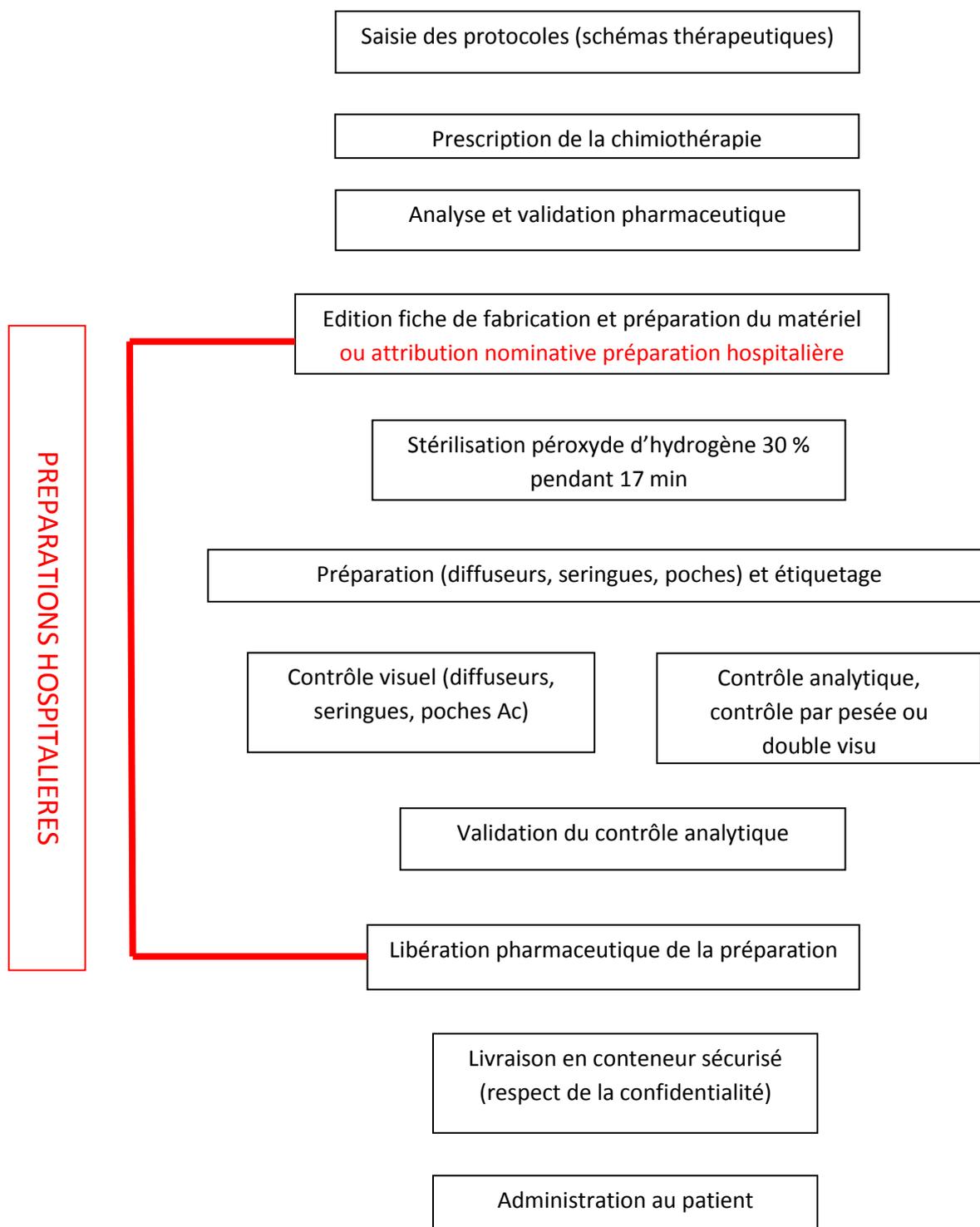
Dernière étape : conclusion définitive du rapport d'enquête

Conclusion définitive du rapport d'enquête.

La demande de modification des éléments de l'autorisation initiale d'une PUI a été acceptée en date du 20/09/2011. Dès lors la réalisation des préparations hospitalières d'anticancéreux à l'hôpital St-Louis était officialisée.

II-3 De la prescription à la dispensation : sécurisation du circuit des préparations hospitalières

Figure 4 : Schéma générale du circuit du médicament et intégration des préparations hospitalières



II-3-1 Dossier de lot / fiches de fabrications / étiquettes

La particularité de ce circuit a entraîné la responsabilisation de deux PPH volontaires. Ceux-ci forment par la suite leurs collègues afin que tous soient aptes à préparer.

La réalisation de campagnes de préparations hospitalières nécessite d'identifier les spécialités et les dosages les plus prescrits.

La première étape d'une campagne est la création du dossier de lot comprenant la fiche de fabrication et les étiquettes. L'un des deux PPH en charge de la campagne remplit le dossier de lot avec les données le caractérisant. Ainsi, le PPH renseigne :

- La date de fabrication
- Le lieu de fabrication (2 hottes sont possibles)
- Le numéro d'ordonnancier
- Le nombre de préparations
- Le nom du PPH contrôleur
- Le nom du PPH manipulateur
- Numéro de lot de la spécialité et la date de péremption de la spécialité
- L'heure de la préparation correspondant à l'heure de péremption du lot
- Si un contrôle par pesée est effectué : le nom de la personne

II-3-2 Fabrication

Toutes les campagnes de préparations hospitalières sont réalisées sous hottes à flux laminaires en salle ISO 6 (surpression/ZAC). Cette salle permet d'isoler les PPH de la production des préparations magistrales qui continue parallèlement en ZAC (ISO 7) sous les isolateurs. Pour chaque campagne deux PPH sont mobilisés :

- Un aide manipulateur est responsable de l'entrée des spécialités et du matériel nécessaire de façon stérile, du contrôle volume par double visu, de la sortie et de l'étiquetage des préparations pour une identification en temps réel.

- Un manipulateur est responsable de la préparation des poches

La durée d'une campagne est d'environ 1h30, un lot est ainsi préparé de façon homogène.

II-3-3 Contrôle de teneur

Un contrôle des préparations (teneur et identification) doit être effectué. Les campagnes n'étant pas réalisées par répartition chaque préparation doit être individuellement contrôlée, soit par contrôle analytique soit par double visu si celui-ci est impossible.

- Double visu : l'aide manipulateur vérifie les volumes de produits avant l'étape de dilution dans la poche de solvant, ainsi que les volumes et les solvants des poches utilisées. Ce contrôle est réalisé pour la reconstitution de poches d'Ac monoclonaux.
- Contrôle analytique : dosage par HPLC sans séparation des concentrations en produits dans les poches fabriquées. Lors d'une campagne manuelle de préparations hospitalières chaque poche réalisée est contrôlée par un « vial », à la différence des campagnes robotisées (pompe BAXA REPEATER®) où seule la poche mère est contrôlée analytiquement, puis les poches filles sont contrôlées par pesée.

II-3-4 Etat « en attente de libération »

Les poches sont identifiées et placées dans des bacs « en attente de libération ». Le lot ne pourra être libéré qu'après 72 heures si les contrôles microbiologiques environnementaux et de la hotte sont conformes.

II-3-5 Etat « mise en quarantaine »

Si au cours des 72 heures post-fabrication un contrôle microbiologique s'avère positif, l'ensemble du lot fabriqué est alors mis en quarantaine. Il est identifié et chaque poche est désinfectée dans un bain d'alcool afin d'être re-prélevée sous hotte. Chaque prélèvement ensemence un bouillon de culture mis à l'étuve pendant 72 heures à 37°C.

A l'issue de ces 72 heures, une lecture négative de ces contrôles microbiologiques permet de lever la quarantaine et de libérer le lot. A l'inverse, une lecture positive entraîne la destruction du lot entier.

II-3-6 Attribution de la prescription médicale et libération

Double attribution nominative :

- Une préparation H est attribuée à un patient.
- Un patient est associé à une préparation H.

Le but est de connaître les patients ayant reçu le lot et de tracer les préparations administrées.

III - RESULTATS

III-1 Préparations hospitalières réalisées du 30/06/11 au 30/06/12

Les premiers essais de campagne de préparations hospitalières ont eu lieu en mars 2011 avec des lots de petite taille (quatre préparations) de rituximab 700 et 800 mg. C'est véritablement en juillet 2011 que l'activité a débuté, les anticancéreux choisis étaient ceux suffisamment prescrits et dont la péremption physico-chimique le permettait.

La variation observée des tailles des lots est expliquée par plusieurs facteurs.

- Le flaconnage de la spécialité : afin d'éviter une gestion des reliquats chronophage, la taille d'un lot est multiple du flaconnage de la spécialité. Exemple du bévacizumab 300 mg, 4 poches préparées représente 1 200 mg de bévacizumab soit 3 flacons de 400 mg.
- Le prêt par la société BAXA de la pompe REPEATER[®] en avril 2012. Pour chaque campagne automatisée un volume de la poche mère correspondant à celui d'une poche fille est utilisé pour purger la pompe.

Les poches de reconstitution utilisées sont des Freeflex[®] de la marque FRESSENIUS, les poches de 100 ml, 250 ml et 500 ml ont des Vmax de respectivement 150 ml, 300 ml et 600 ml. La concentration de la spécialité Epirubicine TEVA[®] est de 2 mg/ml, les préparations nécessitent un retrait de 10 ml de NaCl 0.9 % pour les poches de 120 mg et de 15 ml pour les poches de 130 mg. Le cyclophosphamide est une poudre d'abord reconstituée avec 50 ml de NaCl 0.9 % prélevé à partir de la poche de solvant final (opération de transfert), puis une fois le médicament dissout, les 50 ml sont injectés dans la poche.

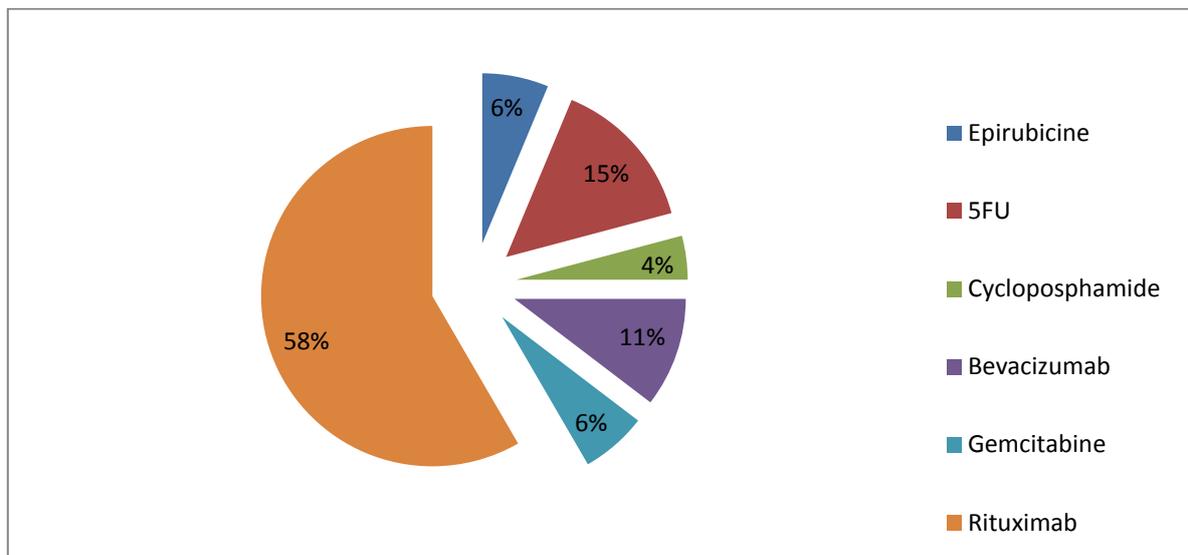
Tableau II : Production détaillée des campagnes de préparations hospitalières du 30/06/11 au 30/06/12

Spécialités / dosages / concentrations	Volume finale poche	Nombre de lots	Nombre de prep / lot	Technique
<i>Epirubicine</i> 120 mg 2 mg/mL	150 mL	2	19	pompe
			20	manuelle
<i>Epirubicine</i> 130 mg 2 mg/mL	150 mL	1	19	pompe
<i>5-FU</i> 650 mg 50 mg /mL	113 mL	4	15	manuelle
			29	pompe
			10	manuelle
			10	manuelle
<i>5-FU</i> 750 mg 50 mg/mL	115 mL	3	24	pompe
			10	manuelle
			10	manuelle
<i>Cyclophosphamide</i> 1000 mg 20 mg/mL	250 mL	2	6	pompe
			6	manuelle
<i>Bevacizumab</i> 300 mg 25 mg/mL	112 mL	1	4	manuelle
<i>Bevacizumab</i> 400 mg 25 mg/mL	116 mL	1	4	manuelle
<i>Bevacizumab</i> 500 mg 25 mg/mL	120 mL	1	4	manuelle
<i>Bevacizumab</i> 600 mg	124 mL	1	4	manuelle

<i>25 mg/mL</i>				
<i>Bevacizumab 700 mg 25 mg/mL</i>	128 mL	1	4	manuelle
<i>Gemcitabine 1800 mg 40 mg/mL</i>	295 mL	3	15	Pompe
			16	manuelle
			10	manuelle
<i>Rituximab 600 mg 10 mg/mL</i>	560 mL	7	10	manuelle
			5	manuelle
			10	manuelle
			5	manuelle
<i>Rituximab 700 mg 10 mg/mL</i>	570 mL	14	10	manuelle
			20	manuelle
			10	manuelle

			10	manuelle
			10	manuelle
Rituximab 800 mg 10 mg/mL	580 mL	7	10	manuelle
			10	manuelle
			10	manuelle
			5	manuelle
			10	manuelle
			10	manuelle
			10	manuelle

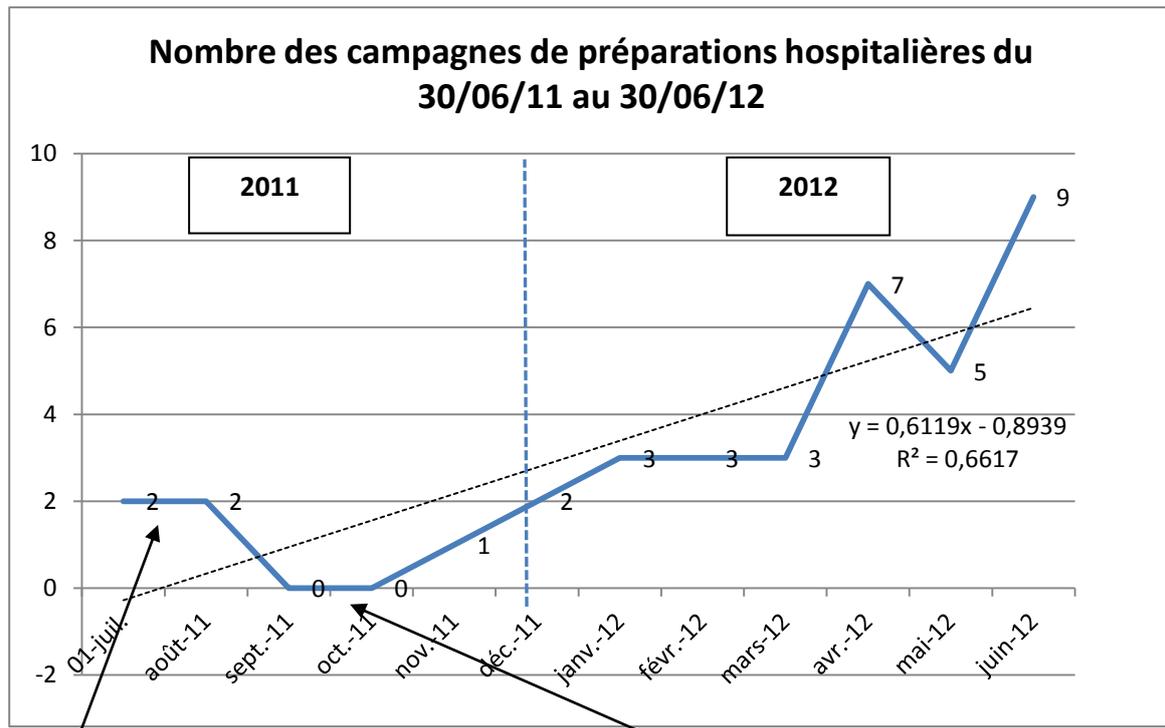
Figure 5 : Répartition du nombre de campagnes de préparations hospitalières du 30/06/11 au 30/06/12



Avec 28 lots de préparations hospitalières sur l'année glissante, le rituximab représente plus de 58 % de cette activité.

Le cyclophosphamide représente seulement 4% de l'activité, difficilement soluble dans le solvant vecteur (NaCl 0.9 %), les préparations d'Endoxan[®] ne sont pas ergonomiques. Une campagne de préparations est contraignante et fatigante pour le manipulateur, cette référence a été abandonnée rapidement.

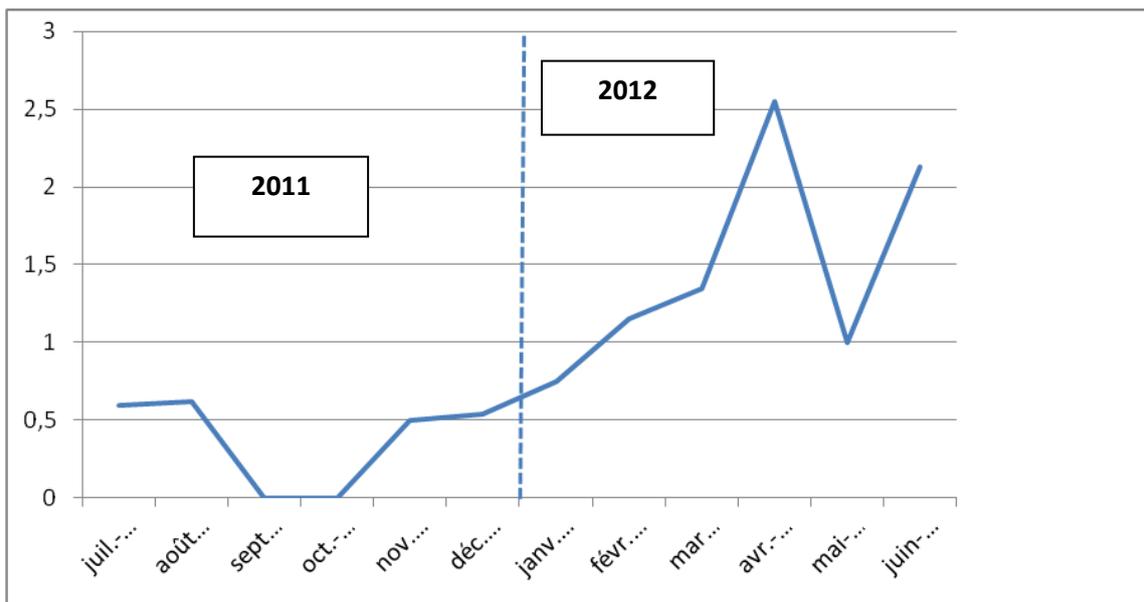
Figure 6: Tendence de la production de préparations hospitalières du 30/06/11 au 30/06/12



Phase de test de l'organisation

Autorisation de l'ARS

Figure 7 : Evolution du pourcentage de la production totale réalisé par les préparations hospitalières du 30/06/2011 au 30/06/2012



Les deux courbes concordent. En 2012, il y a une augmentation de l'activité de production des préparations hospitalières, celle-ci s'accompagne d'une augmentation du pourcentage des

préparations hospitalières au sein de la production totale malgré une augmentation de près de 1 000 préparations par mois entre juillet 2011 et juin 2012.

La chute de la production observée en mai 2012 s'explique par une activité de préparation magistrale importante à cette période (l'activité de préparation hospitalière est dépendante de la disponibilité des PPH) ne laissant que peu de place à la fabrication par lot. De plus le pic d'activité de préparation hospitalière observé en juin 2012 ne s'accompagne pas d'une franche augmentation du pourcentage de la production totale, ceci s'explique par les 5 campagnes de 4 préparations de bévacizumab.

A terme l'objectif de l'UPAC est de réaliser 1/5^{ème} de sa production totale quotidienne en préparations hospitalières.

III-2 Ciblage des anticancéreux candidats

III-2-1 Standardisation des doses en cancérologie et préparations hospitalière

III-2-1-1 Le calcul des doses en fonction de la surface corporelle est controversé

En cancérologie, le calcul des doses prescrites repose sur la surface corporelle du patient. Plusieurs formules existent pour la calculer (tableau III) (9) (10).

Tableau III : Formules de calcul de la Surface Corporelle

Auteur	Formule de calcul SC (m ²)
Mosteller	$\sqrt{[taille(cm) * poids (kg) / 3600]}$
Boyd	$Poids (kg)^{0.4838} * taille(cm)^{0.3} * 0.017827$
Gehan et George	$Poids (kg)^{0.51456} * taille(cm)^{0.42246} * 0.02350$
Du Bois et Du Bois	$Poids (kg)^{0.425} * taille^{0.725} * 0.007184$
Haycock et al.	$Poids (kg)^{0.5378} * taille (cm)^{0.3964} * 0.024265$

Suivant les RCP des spécialités les doses sont calculées en fonction de la surface corporelle par la formule de Dubois et Dubois.

Ce mode de calcul conduit à une valeur très précise et individuelle de dose prescrite à partir d'une formule imprécise (9) (11), remise en cause depuis quelques années (12) (13) (14) (15) (16). L'utilisation de cette méthode de calcul fait l'objet de controverses.

De récentes études ont montré que cette méthode de calcul des doses en fonction de la surface corporelle du patient ne réduisait pas les variabilités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques intra et interindividuelles (17) (18) (19). En effet, la validation de ce concept de calcul des doses de chimiothérapies revient à accepter que pour une même surface corporelle des individus présentent des caractéristiques organiques et métaboliques identiques. Les capacités d'élimination ne sont pas proportionnelles à la surface corporelle mais dépendent de la fonction rénale, hépatique, et de la distribution de la substance active (lipophilie) (20). Ainsi l'adaptation des posologies des anticancéreux à la surface corporelle ne permet pas de limiter la variabilité des concentrations plasmatiques au sein de la population.

Des défenseurs du calcul des doses en fonction de la surface corporelle (21), ont établi que le calcul des doses basé sur la surface corporelle du paclitaxel est associé à une diminution de la variabilité de l'AUC versus une dose fixe de paclitaxel de 300 mg. Cela signifie t'il que cette méthode est associée à une diminution de la variabilité PK/PD ? Actuellement, aucune relation PK/PD entre AUC du paclitaxel et la réponse au traitement n'est établie. De plus la toxicité du paclitaxel (myéлоdépression, réactions d'hypersensibilité, neuropathie périphérique...) est surtout associée à un pic plasmatique important et à une composante particulière de sa formulation (huile de ricin) (22).

Outre le fait qu'elle soit discutée d'un point de vue pharmacocinétique (23) elle entraîne une augmentation de la toxicité qui est souvent à l'origine d'une réduction de dose (24). A l'inverse les doses ne sont en général pas augmentées en l'absence de toxicité (25).

La majorité des patients recevant leur chimiothérapie en ambulatoire dans des services d'hôpitaux de jour, ce modèle entraîne une majoration du temps d'attente du patient. La prescription de posologies différentes pour chaque patient complexifie l'organisation des unités centralisées.

La standardisation des doses permet à la différence de la méthode BSA non ajustée une meilleure gestion des produits et évite une augmentation des coûts de fabrication liée à un gaspillage (plus de flacons percutés, moins bonne gestion des reliquats).

III-2-1-2 Calcul des doses : les autres méthodes utilisées

Doses fixes

Les doses fixes consistent à établir une dose standard sans l'ajuster à la surface corporelle ou à tout autre paramètre pharmacologique. L'utilisation de cette posologie existe dans d'autres domaines, hors oncologie (rituximab en immunologie...). En l'absence de lien entre la pharmacocinétique de la molécule et la surface corporelle, ainsi que de méthode de calcul de dose spécifique, cette méthode peut représenter une alternative intéressante au dosage classique.

Doses arrondies

Les doses arrondies au flaconnage (26) constituent une seconde possibilité pragmatique afin de minimiser les risques d'erreurs et de réduire les coûts. Une équipe néerlandaise a comparé le coût de 18 anticancéreux administrés 939 fois et dont les doses ont été arrondies (maximum de +/- 10 %) au coût des mêmes préparations non arrondies, une réduction de 8.6 % du coût total a été observée (27). Cette méthode est donc principalement utilisée dans un souci d'amélioration de la gestion des spécialités (28), elle n'a pas de fondement scientifique. Afin de respecter les prescriptions, un consensus médical a été établi que les doses soient arrondies au maximum à +/- 10 % de la dose théorique calculée selon la surface corporelle.

Dose-banding

Le concept de dose banding (29) est une méthode dans laquelle les doses de cytotoxiques calculées en fonction de la surface corporelle, et regroupées en fourchettes (= bands) définies, sont approchées par une dose unique standard. Cette dose standard est usuellement la dose médiane de la fourchette. Pour chaque médicament, les tables de standardisation sont construites et établies afin que la variation maximale entre la dose standard et la dose prescrite soit au maximum 5 %. Cette flexibilité limitée avec détermination d'une dose fixe à + ou - 5 % de variation n'a pas de conséquence sur la tolérance du médicament.

Les spécialités et les doses proposées ont été préalablement présentées au COMED et appliquées après accord des médecins prescripteurs.

III-2-1-3 A l'hôpital Saint-Louis

Les doses calculées sont arrondies à + ou – 10 % en fonction du flaconnage des spécialités. Ces arrondis tiennent compte de caractères physiopathologiques des patients : la fonction rénale estimée par la clairance de la créatinine et la créatininémie, le poids et la taille estimés par la surface corporelle (maximum de 2,2 m² avec une alerte à 2 m²), l'âge des patients et l'historique de leurs prescriptions d'anticancéreux.

Ces doses arrondies standards sont les plus souvent prescrites, permettant d'appliquer l'idée de campagne de fabrication à l'avance et de préparations hospitalières.

III-2-1-4 Bilan à l'heure actuelle

Il est nécessaire de faire la différence entre la standardisation des doses et la fabrication à l'avance par lots (préparations hospitalières). Actuellement peu de centres hospitaliers préparent les anticancéreux par campagnes de préparations hospitalières, même si certains pratiquent déjà, ou font l'expérience de la standardisation des doses. Dans le but d'optimiser le circuit des diffuseurs de 5-FU, le service de pharmacie du CHUV de Lausanne a effectué en 2012 une étude de faisabilité de standardisation des doses. Pour cela ils ont analysé rétrospectivement leur production de diffuseurs de 5-FU en 2010, et les retours des diffuseurs non utilisés sur l'année 2011. Ceci leur a permis de définir un modèle de 4 dosages standardisés (3 600 mg, 4 000 mg, 4 400 mg, 4 800 mg) qui couvre avec des intervalles de plus ou moins 5% une gamme de 52 dosages. Ce modèle a été approuvé par le centre coordonné d'oncologie du CHUV Lausanne, et est ainsi mis en œuvre depuis juillet 2012 (30).

Afin de faciliter la gestion des traitements non administrés, le service de pharmacie des hôpitaux civils de Colmar a décidé en 2009 d'arrondir (en accord avec les services cliniques) les doses d'Ac monoclonaux selon le concept de dose-banding. La détermination des doses arrondies et des bornes de chaque intervalle fut basée sur deux critères : la faisabilité technique de la préparation en tenant compte du plus petit volume prélevable, et le respect d'un intervalle de plus ou moins 5% entre la dose théorique prescrite et la dose arrondie proposée. Les Ac concernés étaient : cetuximab, panitumumab, rituximab, trastuzumab et bevacizumab (31).

Comme vu précédemment, le concept de «dose banding» a été proposé pour la première fois en 2001 par Plumridge et Sewell. Ce dernier a publié en 2009 une étude d'évaluation de la

sensibilisation des prescripteurs au concept de dose-banding, et d'évaluation de leurs opinions sur la portée et les limites de ce concept au Royaume-Uni. Cette enquête a nécessité l'utilisation d'un questionnaire postale distribué à 1 104 oncologues et hématologues. Le taux de réponse s'est élevé à 35%, et plus de 80% des répondants connaissaient cette méthode de calcul des doses des anticancéreux. Cependant Sewell a observé que des inquiétudes subsistent auprès des prescripteurs anglo-saxons autour du manque d'études d'efficacité et d'innocuité, et par conséquent que des essais cliniques sont encore nécessaires (32).

III-2-2 Stabilité et conservation

La stabilité physico-chimique des spécialités reconstituées est un critère discriminant dans le ciblage des anticancéreux candidats aux préparations hospitalières. Des préparations peu stables risquent de ne pas être dispensées avant leurs dates de péremption avec des conséquences économiques importantes. Exemple du Taxotere[®] (docétaxel) qui présente une stabilité maximale de 48 h entre + 2°C et + 25°C, coût= 173 € les 80 mg, une poche de 160 mg revient à 346 €.

Le pharmacien de l'UPAC a défini pour chacune des spécialités une stabilité minimale de 28 jours. Le circuit détaillé précédemment est sécurisé s'il y a une traçabilité de toutes les étapes, une stabilité inférieure imposerait des problèmes d'organisation au sein de l'unité.

Ces préparations sont conservées, par principe de précaution microbiologique (33), au réfrigérateur à + 4°C sauf si contre-indications précisées dans les RCP des spécialités (5-FU, Etoposide) (34). Si cela est nécessaire elles sont protégées de la lumière et placées dans un opabag[®].

Tableau IV: Ciblage des stabilités optimales pour la fabrication de préparations hospitalières

DCI et laboratoires	Données RCP	Stabilité maximale utilisée à l'UPAC <i>(source : données publiées ou sur le point de l'être et référencées dans la base de données STABILIS®)</i>	Conditions de conservation particulières
Asparaginase (Eusa Pharma S.A.S)	24 heures	7 jours	4°C, opabag®
Bendamustine (Astellas Pharma)	48 heures, 4°C	48 heures	4°C
Bevacizumab (Roche)	24 heures, entre 2°C et 8°C, à l'abri de la lumière	90 jours	4°C
Bléomycine (Bellon)	24 heures, entre 2°C et 8°C	3 jours	T°C ambiante
Bortezomib (Janssen Cilag)	Utilisation immédiate	35 jours (IV) 30 jours (SC)	4°C ,opabag®
Carboplatine (Hospira)	24 heures, entre 2°C et 8°C	84 jours	opabag®
Cetuximab (Merck)	24 heures, entre 2°C et 8°C	30 jours	T°C ambiante
Cisplatine (Mylan)	24 heures, T°C ambiante	28 jours	T°C ambiante, opabag®
Cyclophosphamide (Baxter)	48 heures	30 jours	4°C
Cytarabine (Pfizer)	Utilisation	28 jours	4°C

	immediate		
<i>Cytarabine SC (Pfizer)</i>		7 jours	4°C
<i>Dacarbazine (Sanofi-Aventis)</i>	24 heures, entre 2°C et 8°C	3 jours	Opabag®
<i>Daunorubicine (Sanofi-Aventis)</i>	24 heures, entre 2°C et 8°C	7 jours	T°C ambiante
<i>Desrazoxane (Novartis)</i>	4 heures, entre 2°C et 8°C	8 heures	T°C ambiante
<i>Docetaxel (Sanofi)</i>	24 heures, entre 2°C et 8°C	28 jours	4°C
<i>Doxorubicine (Pfizer)</i>	24 heures, entre 2°C et 8°C	30 jours	4°C
<i>Doxorubicine lipo (Cephalon)</i>	24 heures, entre 2°C et 8°C	24 heures	4°C
<i>Doxorubicine lipo peg (Schering-Plough)</i>	24 heures, entre 2°C et 8°C	24 heures	4°C
<i>Epirubicine (Teva)</i>	24 heures, entre 2°C et 8°C	28 jours	Opabag®
<i>Etopohos (BMS)</i>	7 jours, entre 2°C et 8°C	30 jours	4°C
<i>Etoposide (Teva)</i>	6 heures, T°C ambiante	24 heures	T°C ambiante
<i>Fludarabine (Teva)</i>	24 heures, entre 2°C et 8°C	28 jours	

5-FU (Accord)	Utilisation immédiate	28 jours	T°C ambiante, opabag®
Gemcitabine (Mylan)	24 heures, entre 2°C et 8°C	35 jours	T°C ambiante
Idarubicine (Pfizer)	24 heures, entre 2°C et 8°C	28 jours	T°C ambiante, opabag®
Ifosfamide (Baxter)	24 heures, entre 2°C et 8°C	28 jours	4°C
Irinotécan (Hospira)	24 heures, entre 2°C et 8°C	28 jours	Opabag®
Méthotrexate (Teva)	Utilisation immédiate	5 jours	4°C, opabag®
Oxaliplatine (Sanofi- Aventis)	24 heures, entre 2°C et 8°C	28 jours	
Paclitaxel (Hospira)	24 heures, entre 2°C et 8°C	14 jours	4°C, opabag®
Rituximab (Roche)	24 heures, entre 2°C et 8°C	6 mois	4°C
Thiotépa (Alkopharma)	24 heures, entre 2°C et 8°C	2 jours	
Trastuzumab (Roche)	24 heures	28 jours	4°C
Topotecan (Hospira)	24 heures, entre 2°C et 8°C	7 jours	
Vinblastine (EG Labo)	24 heures	21 jours	

<i>Vincristine (EG Labo)</i>	24 heures, entre 2°C et 8°C	21 jours	4°C, opabag®
<i>Vindésine (EG Labo)</i>	Utilisation immédiate	21 jours	4°C, opabag®
<i>Vinorelbine (Pierre Fabre)</i>	Utilisation immédiate	28 jours	opabag®

37 spécialités préparées en 2011 par l'UPAC sont potentiellement éligibles.

En bleu sont indiquées les substances actives dont la stabilité est suffisamment longue pour pouvoir être préparées à l'avance.

Les stabilités affichées et utilisées par l'UPAC ne correspondent à celles des RCP que dans seulement 3 cas. Le manque de données officielles par les laboratoires impose aux pharmaciens hospitaliers d'utiliser les résultats de leurs études.

III-2-3 Fréquence de prescription et doses cibles

L'étude rétrospective sur une période d'un an (30/06/11 au 30/06/12) de la fréquence de prescription des différents dosages de chaque anticancéreux, a pour but d'identifier les substances actives et leurs dosages les plus prescrits. Les doses très peu prescrites ($\leq 0,2$ % de la production de la spécialité) ne sont pas reportées ici, ainsi la somme des pourcentages inférieure à 100 %.

L'UPAC a mis en place trois critères nécessaires à la sélection des anticancéreux candidats à la fabrication par lot :

- La somme quotidienne des préparations des doses cibles doit être proche de 3
- Les dosages les plus prescrits doivent représenter au moins 50% de la production totale de la spécialité
- Un maximum de 6 doses cibles par anticancéreux afin de limiter le risque d'erreurs au moment de l'attribution.

Une production minimale de 1 900 préparations par an est assurée (dont au moins 760 en doses cibles) indispensable à la fabrication par lot.

• Bevacizumab, gastroentérologie / oncologie [5 – 10 mg/kg] ; sénologie [10 -15 mg/kg]

<i>Dosages (mg)</i>	<u>300</u>	<u>400</u>	<u>500</u>	<u>600</u>	<u>700</u>	<u>800</u>	350	<u>900</u>	<u>1000</u>	1100
<i>Nb totale de préparations</i>	126	148	139	151	133	122	58	108	56	49
<i>Nb de préparations / jour</i>	0.50	0.58	0.55	0.60	0.52	0.48	0.23	0.43	0.22	0.19
<i>% production</i>	9.00	10.60	9.90	10.80	9.50	8.70	4.00	7.70	4.00	3.50

<i>Nombre de préparations des doses cibles par jour</i>	3.23 préparations
<i>Pourcentage de la production</i>	58.5 %

• Carboplatine, ovaires / poumons / gastroentérologie [AUC cible]

<i>Dosages (mg)</i>	250	<u>300</u>	<u>350</u>	<u>400</u>	<u>450</u>	500	550	600	650	700
<i>Nb totale de préparations</i>	18	45	16	30	42	32	25	26	17	11
<i>Nb de préparations / jour</i>	0.07	0.18	0.06	0.12	0.17	0.13	0.10	0.11	0.07	0.04
<i>% production</i>	4.34	10.84	3.85	7.23	10.12	7.71	6.02	6.25	4.10	2.65

Le nombre total de préparations de carboplatine sur l'année glissante est faible : 415. Elle ne remplit pas le critère de 3 préparations quotidiennes, de plus aucune dose cible n'apparaît. Le carboplatine n'est pas un bon candidat à la préparation par lot.

• **Cisplatine [50-120 mg/m²]**

<i>Dosages (mg)</i>	<u>40</u>	45	50	60	70	80	90	120	130	140	150
<i>Nb totale de préparations</i>	126	41	55	27	37	24	31	44	62	70	29
<i>Nb de préparations / jour</i>	0.50	0.16	0.22	0.11	0.14	0.09	0.12	0.17	0.24	0.27	0.11
<i>% production</i>	14.24	4.63	6.21	3.05	4.18	2.71	3.50	4.97	7.00	7.91	3.27

Le cisplatine se caractérise par une forte hétérogénéité des doses prescrites et le nombre total de préparations sur l'année glissante est faible. Il n'y a pas de doses cibles, le cisplatine n'est donc pas un bon candidat à la préparation par lot.

• **Cyclophosphamide, oncologie (EC/FEC) ; héματο (CHOP) [750 mg/m² ou dose totale= 1g]**

<i>Dosages (mg)</i>	500	700	800	900	<u>1000</u>	<u>1100</u>	<u>1200</u>	<u>1300</u>	<u>1400</u>	1500	1600	2000
<i>Nb totale de préparations</i>	142	126	138	239	863	286	529	341	458	189	115	113
<i>Nb de préparations / jour</i>	0.56	0.50	0.54	0.94	3.41	1.13	2.09	1.35	1.97	0.75	0.45	0.45
<i>% production</i>	3.04	2.69	2.95	5.11	18.46	6.12	11.32	7.29	9.80	4.04	2.46	2.42

<i>Nombre de préparations des doses cibles par jour</i>	9.95 préparations
<i>Pourcentage de la production</i>	53.00%

• **Cytarabine HD, hématologie [jusqu'à 2g/m²/j]**

<i>Dosages (mg)</i>	<u>2000</u>	3000	3500	<u>4000</u>	<u>5000</u>	<u>6000</u>
<i>Nb totale de préparations</i>	89	44	86	135	104	114
<i>Nb de préparations / jour</i>	0.35	0.17	0.34	0.53	0.41	0.45
<i>% production</i>	3.81	1.88	3.68	5.78	4.45	4.88

Le nombre total de préparations de cytarabine HD pour les doses cibles sur l'année glissante est faible. Elle ne remplit pas le critère de 3 préparations quotidiennes, de plus aucune dose cible ne se dégage de ce panel. La cytarabine HD n'est pas un bon candidat à la préparation par lot.

• **Docetaxel, oncologie [75 – 100 mg/m²]**

<i>Dosages (mg)</i>	120	140	<u>160</u>	<u>180</u>	200
<i>Nb totale de préparations</i>	177	230	344	260	135
<i>Nb de préparations / jour</i>	0.70	0.91	1.36	1.03	0.54
<i>% production</i>	14.10	18.33	27.41	20.72	10.76

<i>Nombre de préparations des doses cibles par jour</i>	4.54 préparations
<i>Pourcentage de la production</i>	91.32%

• Doxorubicine, hématologie (ABVD/CHOP) [25 – 50 mg/m²]

<i>Dosages (mg)</i>	<u>40</u>	<u>50</u>	80	<u>90</u>	<u>100</u>	44	60	70	110
<i>Nb totale de préparations</i>	267	267	193	247	221	108	84	70	71
<i>Nb de préparations / jour</i>	1.05	1.05	0.76	0.98	0.87	0.43	0.33	0.28	0.28
<i>% production</i>	13.75	13.75	9.94	12.71	11.38	5.56	4.32	3.60	3.65

<i>Nombre de préparations des doses cibles par jour</i>	4.71 préparations
<i>Pourcentage de la production</i>	61.53%

• Epirubicine, sénologie ; hématologie [75 – 100 mg/m²]

<i>Dosages (mg)</i>	100	110	<u>120</u>	<u>130</u>	<u>140</u>	150	160
<i>Nb totale de préparations</i>	38	80	408	324	282	89	65
<i>Nb de préparations / jour</i>	0.15	0.32	1.61	1.28	1.11	0.35	0.26
<i>% production</i>	2.63	5.53	28.21	22.41	19.50	6.15	4.49

<i>Nombre de préparations des doses cibles par jour</i>	4 préparations
<i>Pourcentage de la production</i>	70.12%

• Etopophos, hématologie [50 - 150 mg/m²/j]

<i>Dosages (mg)</i>	<u>180</u>	<u>200</u>	<u>300</u>	400
<i>Nb totale de préparations</i>	79	86	55	42
<i>Nb de préparations / jour</i>	0.31	0.34	0.22	0.09
<i>% production</i>	9.83	10.69	6.84	5.22

Le nombre total de préparations d'Etopophos sur l'année glissante est faible : 262. La majorité des traitements par Etoposide est faite en ambulatoire via la forme per os standardisée à 25, 50 et 100 mg. Les préparations d'Etopophos ne sont pas concernées par la fabrication par lot.

• Fludarabine, hématologie [20 - 50 mg/m²]

<i>Dosages (mg)</i>	<u>50</u>	60	70	75
<i>Nb totale de préparations</i>	153	112	81	64
<i>Nb de préparations / jour</i>	0.60	0.44	0.32	0.25
<i>% production</i>	20.32	14.87	10.76	8.50

Avec 410 préparations annuelles pour les dosages les plus prescrits, la Fludarabine ne remplit pas le critère de 3 préparations quotidiennes. Une partie des patients est comme pour l'Etoposide traitée en ambulatoire grâce à la disponibilité de la forme per os à 10 mg. Ce n'est pas un bon candidat à la fabrication par lot.

• 5-FU Schéma bolus gastro-entérologie [400 mg/m²]

<i>Dosages (mg)</i>	600	650	700	750	800	1000
<i>Nb totale de préparations</i>	173	413	342	413	267	248
<i>Nb de préparations / jour</i>	0.68	1.63	1.35	1.63	1.05	0.98
<i>% production</i>	7.84	18.71	15.50	18.71	12.10	11.24

<i>Nombre de préparations des doses cibles par jour</i>	4.61 préparations
<i>Pourcentage de la production</i>	52.92%

• Gemcitabine [1 g/m²]

<i>Dosages (mg)</i>	1200	1400	1600	1800	2000
<i>Nb totale de préparations</i>	84	188	350	418	193
<i>Nb de préparations / jour</i>	0.72	0.74	1.38	1.65	0.76
<i>% production</i>	5.88	13.16	24.50	29.20	13.50

<i>Nombre de préparations des doses cibles par jour</i>	5.25 préparations
<i>Pourcentage de la production</i>	80.36%

• Idarubicine [12 mg/m²]

<i>Dosages (mg)</i>	15	18	20	22
<i>Nb totale de préparations</i>	17	18	28	17
<i>Nb de préparations / jour</i>	0.07	0.07	0.11	0.07
<i>% production</i>	12.88	13.64	21.21	12.88

Avec 80 préparations annuelles pour les dosages les plus prescrits, l'idarubicine ne remplit pas le critère de 3 préparations quotidiennes et n'est donc pas un bon candidat à la fabrication par lot.

• Ifosfamide, hématologie [1.5 g/m²]

<i>Dosages (mg)</i>	2000	2400	<u>2600</u>	<u>2800</u>	<u>3000</u>
<i>Nb totale de préparations</i>	53	60	102	97	127
<i>Nb de préparations / jour</i>	0.21	0.23	0.40	0.38	0.50
<i>% production</i>	7.30	8.26	14.05	13.36	17.49

L'ifosfamide est faiblement prescrit, il ne remplit pas le critère de 3 préparations quotidiennes. La préparation par lot n'est donc pas nécessaire.

• Irinotécan, gastroentérologie en association [180 mg/m²] ou monothérapie [350 mg/m²]

<i>Dosages (mg)</i>	240	260	280	<u>300</u>	340
<i>Nb totale de préparations</i>	48	38	36	124	73
<i>Nb de préparations / jour</i>	0.19	0.15	0.14	0.49	0.29
<i>% production</i>	5.74	4.54	4.31	14.83	8.73

L'irinotécan est faiblement prescrit, il ne remplit pas le critère de 3 préparations quotidiennes. La préparation par lot n'est donc pas nécessaire.

• Oxaliplatine, gastroentérologie en association au 5-FU [85 mg/m²] ou hématologie [100 mg/m²]

<i>Dosages (mg)</i>	140	<u>150</u>	175	200	125	130	160
<i>Nb totale de préparations</i>	130	285	143	108	91	47	84
<i>Nb de préparations / jour</i>	0.51	1.13	0.56	0.43	0.36	0.18	0.33
<i>% production</i>	9.71	21.28	10.68	8.06	6.79	3.51	6.27

<i>Nombre de préparations des doses cibles par jour</i>	2.63 préparations
<i>Pourcentage de la production</i>	49.73%

• Rituximab [375 mg/m²]

<i>Dosages (mg)</i>	500	<u>600</u>	<u>700</u>	<u>800</u>
<i>Nb totale de préparations</i>	104	839	1218	476
<i>Nb de préparations / jour</i>	0.41	3.31	4.81	1.88
<i>% production</i>	3.75	30.31	44.00	17.19

<i>Nombre de préparations des doses cibles par jour</i>	10 préparations
<i>Pourcentage de la production</i>	91.50%

• Trastuzumab, sénologie [4 mg/kg puis 2mg/kg/semaine ou 8mg/kg puis 6 mg/kg/3semaines]

<i>Dosages (mg)</i>	<u>300</u>	342.88	364.31	<u>385.74</u>	<u>450</u>
<i>Nb totale de préparations</i>	134	111	106	167	161
<i>Nb de préparations / jour</i>	0.53	0.44	0.42	0.66	0.64
<i>% production</i>	7.92	6.56	6.27	9.88	9.52

<i>Nombre de préparations des doses cibles par jour</i>	2.69 préparations
<i>Pourcentage de la production</i>	40.15%

Le flaconnage de l'HERCEPTIN® ne permet pas de préparer les doses cibles entières. 1 ml de la spécialité correspond à 21,43 mg de trastuzumab ce qui impose des problèmes de volumes de prélèvements.

• Vinorelbine, onco-hématologie [25 – 30 mg/m²]

<i>Dosages (mg)</i>	30	34	44	<u>40</u>	<u>50</u>	<u>60</u>
<i>Nb totale de préparations</i>	81	53	58	187	501	163
<i>Nb de préparations / jour</i>	0.32	0.21	0.23	0.74	1.98	0.64
<i>% production</i>	6.73	4.40	4.82	15.54	41.64	13.55

<i>Nombre de préparations des doses cibles par jour</i>	3.36 préparations
<i>Pourcentage de la production</i>	70.73%

Résumé

Tableau V : Tableau résumé des spécialités pouvant être fabriquées par lot classés selon le critère de fréquence de prescription

Spécialités	Dosages (mg)	Nombre totale de préparations des doses cibles / jour	% production
<i>Rituximab</i>	<u>600/700/800</u>	10	91.50%
<i>Cyclophosphamide</i>	<u>1000/1100/1200/1300/1400</u>	9.95	53.00%
<i>Gemcitabine</i>	1400/ <u>1600/1800/2000</u>	5.25	80.36%
<i>Doxorubicine</i>	<u>40/50/80/90/100</u>	4.71	61.53%
<i>5-FU</i>	<u>650/700/750</u>	4.61	52.92%
<i>Epirubicine</i>	<u>120/130/140</u>	4	70.12%
<i>Docetaxel</i>	120/ <u>140/160/180/200</u>	4.54	70.60%
<i>Vinorelbine</i>	40/ <u>50/60</u>	3.36	70.73%
<i>Bevacizumab</i>	<u>300/400/500/600/700/800</u>	3.23	58.5%
<i>Trastuzumab</i>	<u>300/342.88/364.31/385.74/450</u>	2.69	40.15%
<i>Oxaliplatine</i>	140/ <u>150/175/200</u>	2,63	49.73%

Au total le nombre de préparations des doses cibles par jour est d'environ 55, soit plus de 20 % de la production journalière totale.

III-2-4 Anticipation des prescriptions

L'anticipation des prescriptions d'un anticancéreux est un critère négatif dans ce processus de ciblage. Dans le cadre d'une bonne organisation des services prescripteurs et de pathologies d'évolutions stables à pronostics favorables, les prescriptions sont facilement anticipées.

Celles-ci rentrent donc dans l'activité de préparation magistrale de l'UPAC, il n'est alors pas nécessaire de recourir aux préparations hospitalières.

Tableau VI: Identification des pathologies d'évolution stable et les principaux protocoles d'anticancéreux associés, prescrits entre le 01/04/12 et le 01/06/12

Principales pathologies d'évolution stable	Principaux protocoles	DCI
Lymphomes	CHOP +/- R	cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisone, +/- rituximab
	ABVD	adriamycine, bléomycine, Vinblastine, dacarbazine
	EIR	etoposide, ifosfamide, rituximab
	DHAX +/- R	cytarabine, oxaliplatine, +/- rituximab
	ACVBP +/- R	adriamycine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine +/- rituximab
	IVOX	ifosfamide, étoposide, oxaliplatine
	BEACOPP	bléomycine, étoposide, adriamycine, cyclophosphamide, vinristine
	R-Benda	rituximab, bendamustine
	R	Rituximab
LLC	CHOP +/- R	cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisone, +/- rituximab
	RFC	rituximab, fludarabine, cyclophosphamide
Cancers du sein	EC +/- T	epirubicine, cyclophosphamide +/- docétaxel

	Pacli-Beva	paclitaxel, bévacicumab
	FEC	5-FU, épirubicine, cyclophosphamide
	T	Docétaxel
	T-Trastu	docétaxel, trastuzumab
	CMF	cyclophosphamide, MTX, 5-FU
	SIM	épirubicine, 5-FU
	FUN	5-FU, navelbine
	Doxo lipo +/- peg	doxorubicine liposomale +/- pégylée

Tableau VII: Identification des pathologies d'évolution instable et les principaux protocoles d'anticancéreux associés prescrits entre le 01/04/12 et le 01/06/12

Principales pathologies d'évolution instable	Principaux protocoles	DCI
Cancers colo-rectaux métastatiques	FOLFOX +/- Beva	5-FU, oxaliplatine, +/- bévacicumab
	FOLFIRI	5-FU, irinotécan
	LV5FU2 +/- Cisplat	Acide folinique, 5-FU, +/- cisplatine
Cancers pancréatiques	GEMOX	gemcitabine, oxaliplatine
Cancers des ovaires	Cisplat/Carbo-Pacli	cisplatine/carboplatine, paclitaxel
Cancers du sein métastatiques	Thiotépa-Vino	thiotépa, vinorelbine
	Vino	vinorelbine
	Thiotépa	thiotépa
Sarcomes	MTX	méthotrexate hautes doses
Cancers urologiques	BEP	bléomycine, étoposide,

		cisplatine
--	--	------------

Le 5-FU et l'oxaliplatine occupent une place importante dans la thérapeutique digestive, les cancers colorectaux +/- métastatiques, pancréatiques, hépatiques et gastriques peuvent évoluer rapidement de manière péjorative. Dans la pratique, il y a des retours quotidiens par le service de gastro-entérologie de préparations dispensées la veille (poches de 5-FU, poches d'oxaliplatine, d'irinotécan...) pour des raisons cliniques (AEG, NFS anormales, toxicité spécifique du 5-FU: mucites...). Ces pathologies d'évolution rapide sont souvent à l'origine de modifications protocolaires par le prescripteur, l'UPAC peut ainsi être amenée à libérer en urgence des préparations, d'où l'intérêt des préparations hospitalières.

La gemcitabine est utilisée souvent en seconde intention, pour des cancers avancés ou métastatiques (pancréas, sein, voies biliaires, bronches...). Souvent de mauvais pronostics se sont des pathologies qui évoluent rapidement, la fabrication de gemcitabine par lot est donc indiquée.

La vinorelbine est indiquée dans les cancers du sein métastatiques mais également en hématologie après échec. Ceux-ci étant d'évolution peu stable, la fabrication par lot est intéressante.

Le cyclophosphamide est indiqué dans de nombreuses pathologies cancéreuses. Sa fréquence de prescription fait que le critère anticipation de la prescription en fonction de la stabilité de la maladie n'est pas discriminant. La fabrication d'Endoxan[®] par lot est envisageable.

Le docétaxel est indiqué, en association avec l'épirubicine et le cyclophosphamide (EC-T), en traitement adjuvant du cancer du sein opérable. Mais il est aussi indiqué dans les formes localement avancées et métastatiques, la fabrication par lot est ainsi envisageable.

Les biothérapies bévacizumab, rituximab et le trastuzumab font l'objet d'une augmentation de la fréquence de prescription concomitante à l'augmentation du nombre d'indications en pathologies cancéreuses et non cancéreuses (lupus...). La prescription d'une de ces anticancéreux n'est pas toujours anticipable, et la libération peut être réalisée en urgence. La fabrication de préparations hospitalières de ces Ac monoclonaux est envisageable.

L'épirubicine et la doxorubicine ont une place importante en hématologie (lymphomes, LLC) et en sénologie (souvent en adjuvant). Ces pathologies à l'inverse des cancers digestifs sont

souvent d'évolutions stables. Malgré cela, la fabrication à l'avance de lots de préparations hospitalières permettrait, tout comme pour les Ac monoclonaux, de lisser la production dans ce contexte de centralisation croissante et donc d'augmentation d'activité.

Résumé

Tableau VIII: Tableau résumé des spécialités aptes à la fabrication par lot selon le critère d'anticipation de la prescription

Spécialités	Dosages (mg)
<i>Bevacizumab</i>	300/400/500/600/700/800
<i>Docétaxel</i>	120/140/160/200
<i>Cyclophosphamide</i>	1000/1100/1200/1300/1400
<i>Gemcitabine</i>	40/50/80/90/100
<i>Rituximab</i>	600/700/800
<i>Vinorelbine</i>	40/50/60
<i>Trastuzumab</i>	300/342.88/364.31/385.74/450
<i>5-FU</i>	650/700/750
<i>Epirubicine</i>	120/130/140
<i>Doxorubicine</i>	40/50/80/90/100
<i>Oxaliplatine</i>	140/150/175/200

III-2-5 Ergonomie de la préparation

Le travail sous hotte requiert une grande concentration. Les mouvements des membres supérieurs sont effectués avec précision, les spécialités sont dangereuses pour le manipulateur, et la stérilité de la préparation doit être garantie.

Ces manipulations sont associées à d'importantes contraintes biomécaniques (35). Dans le cadre des campagnes de préparation par lot, trois critères d'ergonomie de la préparation sont pris en compte :

- Retrait de solvant

L'UPAC a standardisé les solvants (volumes et spécialités) pour homogénéiser la production : cette méthode de travail permet de limiter le risque d'erreur dans le choix du solvant lors de la manipulation et facilite la réattribution des préparations retournées. Le solvant choisi est le chlorure de sodium 0,9 %, compatible avec presque toutes les spécialités (exceptions faites de : fotémustine, oxaliplatine, dexrazoxane et doxorubicine liposomale pégylée). De plus, les poches de 250 ml ont été privilégiées car dans la gamme des concentrations utilisées à Saint-Louis (Cmin pour une surface corporelle de 1,4 m², et Cmax pour une surface corporelle de 2,2 m²), les données de stabilité sont plus robustes.

L'intensité de la force que doivent déployer les membres supérieurs lors du retrait de solvant (36) dépend de sa viscosité, du diamètre interne de l'aiguille et du volume de la seringue. Le degré de difficulté augmente quand le PPH doit tenir la poche de solvant d'une main et la seringue de l'autre.

Seules l'épirubicine et la doxorubicine nécessitent un retrait de solvant, elles ont été écartées de la fabrication par lot.

- Solubilité de la spécialité dans le solvant vecteur

La faible solubilité de la spécialité anticancéreuse dans le solvant nécessite une agitation importante de la préparation par le PPH. C'est le cas de l'Endoxan[®], difficilement soluble dans le solvant vecteur (NaCl 0,9%), la solubilisation complète du médicament nécessite une agitation importante (RCP).

- Facteurs de fatigue des PPH :

- o Concentration importante concomitante à la manipulation d'anticancéreux ;
- o Ergonomie des hottes (pris en compte dans les cahier des charges lors de l'appel d'offre):

- Un maintien prolongé de la position assise ;

- Des flexions latérales et des torsions du dos pour atteindre le matériel ;
- Des efforts importants pour supporter et stabiliser les membres supérieurs et contrôler la précision du geste ;
- Une flexion antérieure des épaules pour manipuler le matériel à l'intérieur de la hotte tout en respectant le flux laminaire ;

Les campagnes de préparation par lot d'anticancéreux donnent lieu à des mouvements répétitifs du bras et du poignet et provoquent des postures contraignantes au cou et aux épaules.

Cette répétition des tâches peut être à l'origine de TMS (troubles musculo-squelettiques). Ce risque augmente quand ce sont toujours les mêmes structures sollicitées. Les périodes de repos sont essentielles afin que les muscles et articulations se reposent. L'absence de pauses maintient les muscles continuellement en action, contribuant ainsi au risque de développer un TMS.

Toutes ces contraintes formulées par les PPH effectuant des lots de préparations hospitalières, imposent un nombre optimale de 10 préparations et maximale de 15 préparations par lot.

Résumé

Tableau IX: Tableau résumé des spécialités aptes ou non à la fabrication par lot selon le critère d'ergonomie de la préparation

Spécialités	Dosages (mg)	Volume finale	Retrait de solvant (>volume de sur remplissage)	Difficulté de solubilisation
<i>Bevacizumab</i>	300/400/500/600/700 /800	530 à 580 ml	non	non

<i>Docétaxel</i>	120/140/160/200	256 à 260 ml	non	non
<i>Cyclophosphamide</i>	1000/1100/1200/1300 /1400	250 ml	non	oui
<i>Epirubicine</i>	120/130/140	150 ml	oui	non
<i>Doxorubicine</i>	40/50/80/90/100	150 ml	oui	non
<i>Gemcitabine</i>	1400/1600/1800/2000	250 ml	non	non
<i>Rituximab</i>	600/700/800	560 à 580 ml	non	non
<i>Vinorelbine</i>	40/50/60	104 à 106 ml	non	non
<i>Trastuzumab</i>	300/342.88/364.31/385.74/450	264 à 271 ml	non	non
<i>5-FU</i>	650/700/750	113 à 115 ml	non	non
<i>Oxaliplatine</i>	140/150/175/200	250 ml	non	non

L'Endoxan® sous forme de poudre non prête à l'emploi est difficilement soluble lors de la reconstitution, il n'est donc pas retenu.

III-2-6 Schéma thérapeutique: importance de l'ordre et de la durée d'administration

Dans un protocole, certains anticancéreux ont un ordre d'administration définit. Les médicaments administrés en premiers lors de prescriptions urgentes sont intéressants pour la fabrication par lot. Ceux-ci peuvent être libérés et dispensés rapidement tandis que le reste de la prescription est intégrée à la préparation magistrale quotidienne.

La prévention des réactions d'hypersensibilités lors de l'administration de cytotoxiques et d'Ac monoclonaux s'effectue par prémédications (stéroïdes), par ralentissement du débit d'injection lors des premières administrations et par passage en premier des médicaments les plus allergènes sous monitoring médical (37). Exemple : le rituximab est administré en premier dans les protocoles, sa première administration est sur 4 heures, puis les suivantes sur

90 minutes. Ceci n'est pas généralisable à tous les Ac monoclonaux (cela dépend de leurs mécanismes d'actions).

Deux types d'hypersensibilités sont incriminées : HSR type 1 (réaction allergique) et CRS (cytokine release syndrom, réaction non allergique) (38). Ces deux réactions immunitaires provoquent les mêmes symptômes jusqu'au choc anaphylactique (appelé choc anaphylactoïde pour le CRS) et peuvent aboutir à la mort du patient. Le relargage de cytokines est surtout provoqué par l'injection d'Ac monoclonaux plus que par les cytotoxiques. A l'inverse l'hypersensibilité de type 1 concerne aussi bien les Ac monoclonaux (39) que les agents cytotoxiques.

Les agents cytotoxiques les plus à risque d'hypersensibilité sont les sels de platine, la procarbazine, l'asparaginase, les Epipodophylotoxines et les Taxanes (38). Il est ainsi recommandé d'administrer le docétaxel en premier à la suite d'une prémédication. Outre ces principaux anticancéreux allergènes, la vinorelbine peut être à l'origine d'effets indésirables allergiques (40) (41) pouvant être à l'origine de l'arrêt du traitement. Il est conseillé de l'administrer en premier.

Résumé

Tableau X: Tableau résumé des spécialités administrées en premier à la suite d'un protocole de prémédication par risque d'hypersensibilité

Spécialités à administrer en premier	Liste des protocoles associés
<i>Docétaxel</i>	ECT / T / T-Trastu
<i>Rituximab</i>	R-CHOP / R-DHAX / R-ACVBP / R-Benda / RFC
<i>Trastuzumab</i>	T-Trastu
<i>Vinorelbine</i>	FUN / Thiotépa-Vino /Vino

IV – DISCUSSION

IV-1 Résultats : analyse et évolution

IV-1-1 Analyse

Entre le 30/06/11 et le 30/06/12 l'UPAC a réalisé 48 campagnes de préparations hospitalières toutes références confondues, soit 514 poches. Les anticancéreux testés : rituximab / 5-FU / épirubicine / gemcitabine / bévacizumab / cyclophosphamide, ont été ciblés par leurs stabilités physico-chimiques supérieures à 28 jours et leurs fréquences de prescriptions. Les quantités préparées par campagne ont été décidé par l'équipe pharmaceutique en fonction de l'ergonomie et des données de prescriptions mensuelles de la préparation. Rapidement, l'UPAC a été confronté au problème d'ergonomie de fabrication de l'épirubicine et du cyclophosphamide. Le volume des poches *Freeflex* Fresenius® utilisées pour la reconstitution de l'épirubicine est de 100 ml, avec un volume de sur remplissage final de 150 ml. A chaque préparation est donc associé un retrait de solvant. L'Endoxan® étant difficilement soluble dans le solvant vecteur (NaCl 0,9 %) (RCP) nécessite une agitation importante par le manipulateur, la campagne réalisée est fatigante pour le manipulateur. La fabrication par lot de ces deux anticancéreux a été abandonnée.

Le rituximab, le bévacizumab, la gemcitabine et le 5-FU présentent tous les critères de la procédure de ciblage mise en place par l'UPAC, les campagnes ont été poursuivi et les quantités usuelles établies au fur et à mesure des campagnes.

Tableau XI : Nombre de préparations hospitalières par campagne en novembre 2012

DCI	Dosages	Nbre de prep / jour	Nbre minimum de prep / mois	Nombre usuel de poches par campagne
BEVACIZUMAB	300 mg	0.50	10	4
	400 mg	0.58	11.6	4
	500 mg	0.55	11	4

	600 mg	0.60	12	4
	700 mg	0.52	10.4	4
5FU	650 mg	1.63	32.6	13 à 15
	750 mg	1.63	32.6	13 à 15
RITUXIMAB	600 mg	3.31	66.2	10 à 15
	700 mg	4.81	96.2	10 à 15
	800 mg	1.88	37.6	5
GEMCITABINE	1 600 mg	1.65	33	10

Le circuit des préparations hospitalières s'est intégré à l'activité de l'UPAC. L'équipe pharmaceutique estime que la planification des campagnes de fabrication ainsi que leur supervision est compatible avec l'activité de préparation magistrale. Deux PPH référents préparations hospitalières organisent les campagnes (édition de la fiche de fabrication, du dossier de lot et des étiquettes puis manipulation) avec l'accord du pharmacien. Les jours de fabrication sont le mardi et / ou le jeudi, ces deux jours ont été défini en fonction de l'activité de l'UPAC :

- Chaque mercredi l'UPAC effectue la stérilisation d'un isolateur.
- Les débuts et fins de semaines sont les périodes les plus chargées, il n'y a pas de campagnes de préparations hospitalières le lundi et vendredi.

Un stock minimum de préparations est défini par lot. Les préparations hospitalières sont utilisées pour lisser l'activité quotidienne, elles sont surtout dispensées à l'ouverture et à la fermeture de l'UPAC (9h / 17-18h) ainsi qu'entre 12h et 14h période charnière post consultations. Leurs dispensations sont réalisées de sorte à ce qu'il reste toujours du stock le lundi et le vendredi (jours où l'activité est maximale) surtout après 16h00 pour faire face aux prescriptions tardives pour les patients hospitalisés et rentrés le vendredi après-midi.

La répétition des mêmes gestes et la concentration nécessaire au cours des campagnes de préparations longues ou difficiles peuvent participer à l'apparition de TMS et d'erreurs de fabrication liées à un défaut de vigilance, il paraît donc important de fabriquer des lots de 15 préparations maximum et de former plusieurs PPH aux préparations hospitalières afin de changer régulièrement de manipulateur.

Après quelques campagnes successives sont apparus des problèmes de stockage des lots. Deux réfrigérateurs et une paillasse à température ambiante sont actuellement dédiés aux préparations hospitalières, une augmentation de cette activité impose un plan d'équipements en 2013 avec deux nouveaux réfrigérateurs.

Actuellement, il n'y a eu aucune perte de préparations hospitalières, elles ont toutes été dispensées avant leurs dates de péremption.

Tableau XII : Comparaison des préparations hospitalières produites entre le CHU Saint-Louis et l'Institut Curie fin 2012.

Spécialités	Institut Curie	CHU St Louis
<i>Epirubicine</i>	40mg/50mg/80mg/100mg	Néant
<i>5-FU</i>	750mg /800mg/850mg/900mg 1000mg	650mg/700mg/ 750mg
<i>Endoxan</i>	750mg/800mg/850mg/900mg 1000mg	Néant
<i>Vinorelbine</i>	35mg/ 40mg /45mg/ 50mg	Néant
<i>Docétaxel</i>	130mg /150mg/ 160mg /170mg/180mg/ 190mg	Néant
<i>Paclitaxel</i>	120mg/132mg/138mg/150mg/162mg	Néant
<i>Rituximab</i>	Néant	600mg/700mg/800mg

<i>Bevacizumab</i>	Néant	300mg/400mg/500mg/600mg/700mg
<i>Oxaliplatine</i>	Néant	Néant
<i>Gemcitabine</i>	Néant	1600mg/1800mg

L'institut Curie a mis depuis quelques années en pratique la standardisation des doses via la méthode des doses arrondies par la fabrication de lots de préparations à doses standardisées (42). Après analyse de la production sur deux ans, l'équipe pharmaceutique de l'institut Curie a sélectionné six spécialités: épirubicine, 5-FU, cyclophosphamide, vinorelbine, docétaxel, et paclitaxel. L'étude du temps entre la validation pharmaceutique et la livraison dans les services de ces spécialités a mis en évidence une diminution du temps de mise à disposition des préparations anticipées, et donc un gain de temps d'attente des patients en HDJ (14 minutes versus 1 heure).

En 2010, l'institut Curie fabriquait 29 lots différents de préparations hospitalières, en 2012 le CHU Saint-Louis fabrique 22 lots différents. Curie fabrique moins de références mais plus de dosages, les gammes fabriquées permettent de couvrir toutes les posologies à la différence du CHU Saint-Louis qui cible les doses les plus prescrites.

Les différences d'anticancéreux sélectionnés observées entre le CHU Saint-Louis et l'institut Curie s'expliquent surtout par des spécialisations médicales différentes (l'activité de l'institut Curie traite surtout de sénologie, et de cancers solides).

IV-1-2 Evolution de la production des préparations hospitalière du 01/07/12 au 01/11/12

Les premiers lots sont sous estimés afin de se familiariser à leurs attributions. L'évolution de la fabrication d'un lot est fonction de l'évolution de l'activité et de la prescription.

Tableau XIII : Production détaillée des campagnes de préparations hospitalières du 01/07/12 au 01/11/12

Spécialités / dosages	Volume finale poche	Nombre de lots	Nombre de prep / lot	Date de préparation	Technique
5-FU 650 mg	100 / 113 ml	7	10	09/07/12	Manuelle
			15	30/07/12	Manuelle
			15	21/08/12	Manuelle
			15	07/09/12	Manuelle
			15	20/09/12	Manuelle
			15	19/10/12	Manuelle
			15	30/10/12	Manuelle
5-FU 750 mg	115 ml	6	10	03/07/12	Manuelle
			10	20/07/12	Manuelle
			10	21/08/12	Manuelle
			10	21/09/12	Manuelle
			10	08/10/12	Manuelle
			10	26/10/12	Manuelle
Bevacizumab 300 mg	530 ml	2	4	07/08/12	Manuelle
			4	18/10/12	Manuelle
Bevacizumab 400 mg	540 ml	4	4	10/07/12	Manuelle
			4	19/07/12	Manuelle
			4	07/08/12	Manuelle

			4	18/10/12	Manuelle
Bevacizumab 500 mg	550 ml	2	4	07/08/12	Manuelle
			4	18/10/12	Manuelle
Bevacizumab 600 mg	560 ml	3	4	11/10/12	Manuelle
			4	18/10/12	Manuelle
			4	30/10/12	Manuelle
Bevacizumab 700 mg	570 ml	1	4	18/10/12	Manuelle
Gemcitabine 1600 mg	250 / 295 ml	8	10	07/08/12	Manuelle
			10	23/08/12	Manuelle
			10	31/08/12	Manuelle
			10	17/09/12	Manuelle
			10	26/09/12	Manuelle
			10	12/10/12	Manuelle
			10	24/10/12	Manuelle
			10	30/10/12	Manuelle
Gemcitabine 1800 mg	250 / 295 ml	7	10	13/07/12	Manuelle
			10	01/08/12	Manuelle
			10	21/08/12	Manuelle
			10	07/09/12	Manuelle
			10	26/09/12	Manuelle
			10	08/10/12	Manuelle
			10	26/10/12	Manuelle
			10	13/07/12	Manuelle
			10	20/07/12	Manuelle
			10	07/08/12	Manuelle

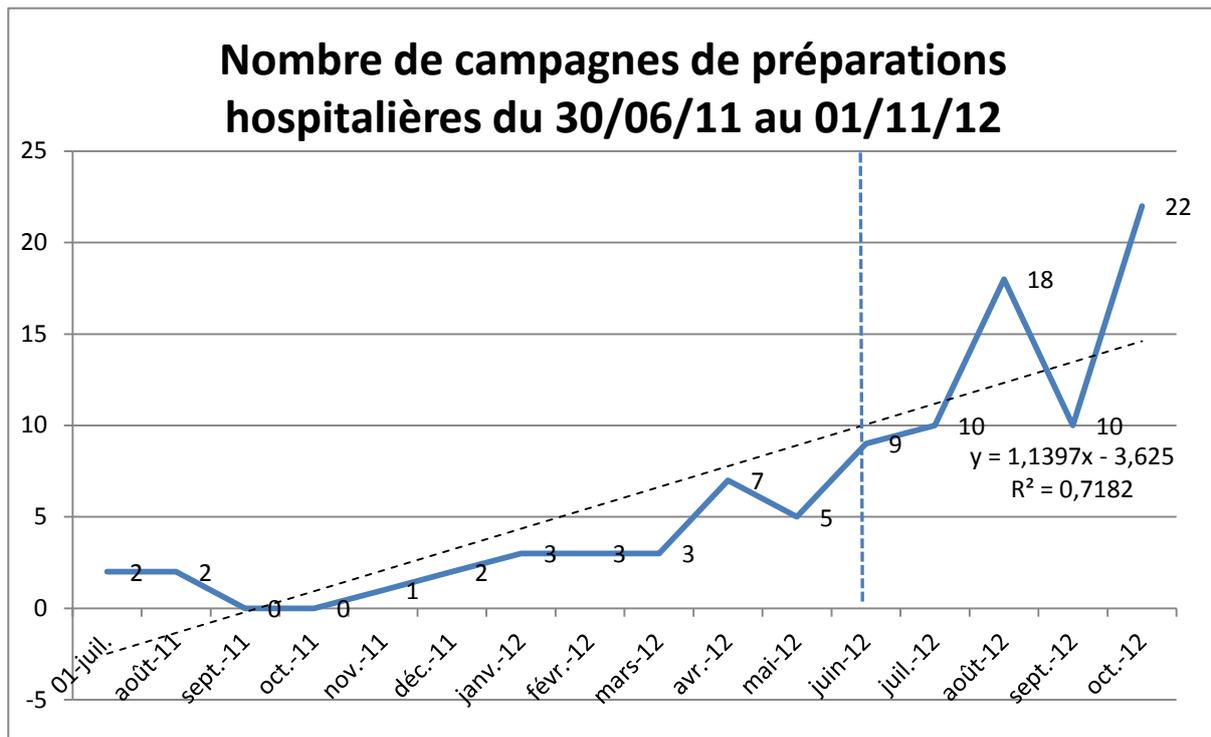
<i>Rituximab 600 mg</i>	560 ml	6	10	21/08/12	Manuelle
			10	17/09/12	Manuelle
			15	19/10/12	Manuelle
<i>Rituximab 700 mg</i>	570 ml	8	10	20/07/12	Manuelle
			10	02/08/12	Manuelle
			10	21/08/12	Manuelle
			10	31/08/12	Manuelle
			10	15/10/12	Manuelle
			10	22/10/12	Manuelle
			10	23/10/12	Manuelle
			10	30/10/12	Manuelle
<i>Rituximab 800 mg</i>	580 ml	8	22	26/07/12	Manuelle
			16	14/08/12	Manuelle
			5	14/08/12	Manuelle
			5	29/08/12	Manuelle
			5	20/09/12	Manuelle
			4	21/09/12	Manuelle
			10	09/10/12	Manuelle
			10	22/10/12	Manuelle

Comme prévue le cyclophosphamide et l'épirubicine ne font plus partie du pool des préparations hospitalières et les campagnes de gemcitabine 1 800 mg ont débuté.

Cependant, les autres spécialités ciblées précédemment (docétaxel, vinorelbine, trastuzumab, doxorubicine et oxaliplatine) ne sont toujours pas intégrées à l'activité de préparations hospitalières. L'intégration de ces spécialités se fera petit à petit à l'image de la gemcitabine 1 800 mg. L'activité se concentre sur quatre spécialités soit (tous dosages confondus) douze références. Chaque semaine quatre campagnes sont réparties sur deux jours (le mardi et le

jeudi) afin de faire face à l'augmentation de l'activité et au pic de production constaté le vendredi (proche de 300 préparations ce jour), due à la centralisation du service d'immuno-hématologie.

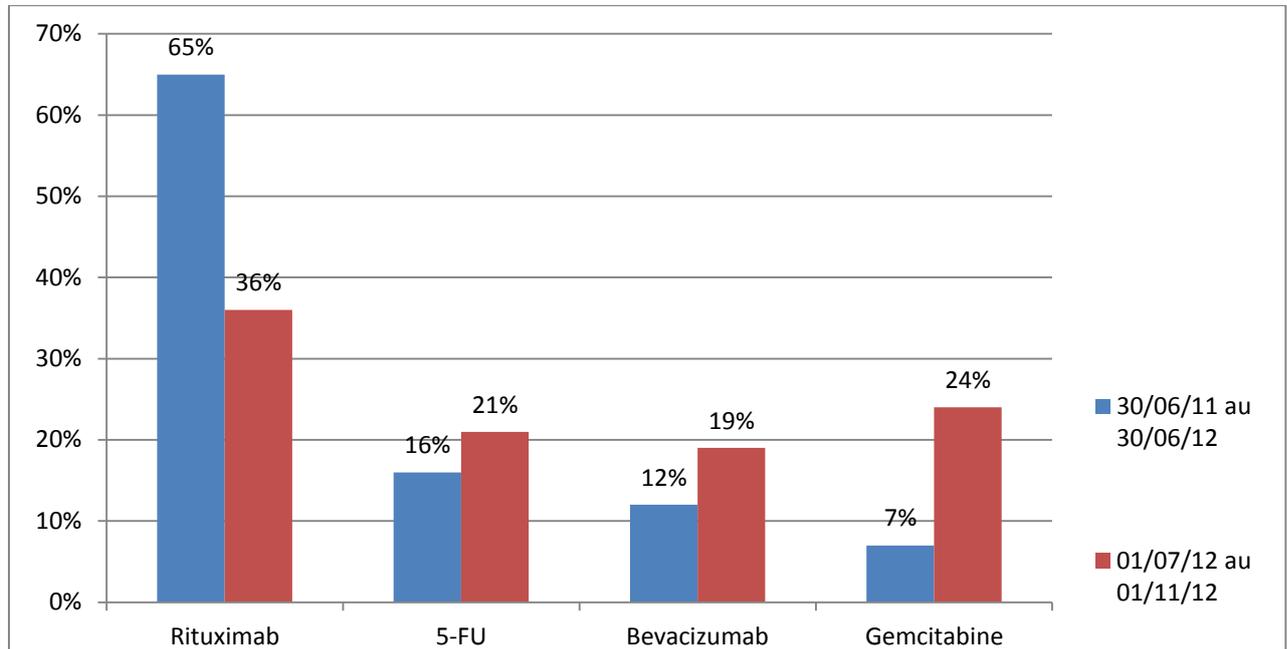
Figure 8 : Tendence de la production de préparations hospitalières du 30/06/11 au 01/11/12



L'activité de préparation hospitalière tend à croître, ceci est bien illustré par la courbe de tendance dont la pente est presque doublée par rapport à celle de la période du 30/06/11 au 30/06/12.

En octobre, les 22 lots fabriqués représentent 189 préparations soit (sur 23 jours ouvrés) environ 4,5 % de l'activité de production quotidienne.

Figure 9 : Comparaison des fréquences de préparations par références entre les deux périodes étudiées



Les proportions de fabrication ne sont pas conservées. On remarque que sur la période du 01/07/12 au 01/11/12 elles ont tendance à s'homogénéiser, le pourcentage de production du Rituximab en préparations hospitalières a été divisé par deux. Ceci s'explique par la fabrication de Gemcitabine 1800 mg qui multiplie par 3,5 le pourcentage total de fabrication de cette référence (1600 mg + 1800 mg), ainsi que par l'augmentation des pourcentages de fabrications (environ 20%) du 5-FU et du Bevacizumab.

IV-2 L'augmentation de l'activité de l'UPAC est elle synonyme de l'augmentation du nombre de références de préparations hospitalières ?

IV-2-1 Diminution des exigences physico-chimiques

Si les paramètres de fréquence de prescription et d'ergonomie de la préparation sont optimaux, la stabilité est alors le critère discriminant principal du ciblage des anticancéreux candidats. Les données de stabilités actualisées permettent d'intégrer de nouvelles spécialités, les autres critères étant satisfaits. Quatre spécialités se distinguent alors : bortezomib / étoposide / paclitaxel / vincristine

Tableau XIV: Ciblage de nouveaux anticancéreux : doses cibles et fréquences de prescriptions

	Dosage (mg)	Nb total de préparations du 30/06/11 au 30/06/12	Nb de préparations par jour	% production
<i>Bortezomib</i>	2	839	3.32	24
	2,2	713	2.82	20
	2,4	583	2.30	16
<i>Etoposide</i>	180	169	0.67	16
<i>Paclitaxel</i>	120	364	1.44	21
	132	518	2.05	30
	150	329	1.30	19
<i>Vincristine</i>	2	1142	4.51	86

Le bortezomib (VELCADE®) est un inhibiteur du protéasome utilisée en monothérapie ou en association dans le traitement du myélome multiple. Il est administré deux fois par semaine à la dose recommandée de 1,3 mg/m², la concentration utilisée est de 1 mg/mL de NaCl 0,9 %. Une étude de stabilité non publiée dans le RCP a montré qu'à cette concentration, celui-ci, conservé à l'abri de la lumière et à une température moyenne de + 4°C, est stable 35 jours (43). Courant 2012, l'AMM du bortezomib a été étendue à la voie d'administration sous cutanée. Le schéma d'administration et la posologie en SC sont les mêmes que pour le schéma IV, cependant il a été montré que la tolérance (toxicité neuropathique) est améliorée. La stabilité du bortezomib en SC est établi à 30 jours, à + 4°C et à l'abri de la lumière (44). Le myélome multiple est une pathologie hématologique d'évolution défavorable, le Velcade® satisfait les critères d'activité et d'ergonomie de préparation des préparations hospitalières. C'est un candidat potentiel.

Le paclitaxel (TAXOL®) est le premier cytotoxique taxane utilisé. Il est lui aussi utilisé dans des pathologies cancéreuses malignes d'évolution péjorative et est prescrit dans des

protocoles de carcinome bronchique, du sein, de l'ovaire, et dans certains sarcomes (Kaposi). A des concentrations faibles, c'est-à-dire inférieures ou égales à 0,3 mg/mL la préparation est stable 28 jours à l'abri de la lumière et à + 5°C. Très souvent prescrit à des concentrations supérieures (jusqu'à 1,2 mg/ml) la stabilité n'excède pas 14 jours, à température ambiante et à l'abri de la lumière.

L'étoposide, chef de file des épipodophylotoxines, est un cytotoxique inhibiteur de topoisomérase 2. Il est principalement utilisé dans des pathologies cancéreuses d'évolution instable notamment les carcinomes testiculaires et des ovaires, bronchiques, et dans les lymphomes et leucémies aiguës. Les concentrations de stabilité de la solution devant être comprises entre 0,2 et 0,4 mg/ml (RCP), la stabilité du médicament ne dépasse pas 24h à température ambiante (45) aucune étude officielle n'a établie une stabilité supérieure dans ces conditions. L'étoposide ne peut définitivement pas être fabriqué à l'avance par lot. L'étopophos (ou étoposide phosphate) est un pro-médicament de l'étoposide, il est possible de substituer l'étoposide par l'étopophos à la même dose. L'étopophos est faiblement prescrit (10 fois plus coûteux que l'étoposide), mais il présente l'avantage d'être stable 30 jours à + 4°C.

La vincristine (ONCOVIN®), alcaloïde de la pervenche, est un inhibiteur de la polymérisation des microtubules. Elle est indiquée dans de nombreuses pathologies cancéreuses plus ou moins stables dans le temps. Les préparations ont des concentrations comprises entre 0,02 et 0,1 mg/ml. Une étude de 2011 a établi qu'à ces concentrations, et à l'abri de la lumière, les préparations de vincristine sont stables 84 jours (46). La vincristine satisfait tous les critères de candidature aux préparations hospitalières, elle pourrait intégrer le pool des spécialités cibles.

L'augmentation importante de la production de l'UPAC permet l'attribution très rapide du lot de préparations hospitalières, il serait alors envisageable de diminuer la limite inférieure de stabilité à 14 jours.

IV-2-2 Ergonomie des préparations

Au cours du processus de ciblage, deux spécialités ont été écartées car elles ne satisfaisaient pas le critère d'ergonomie de la préparation.

Le cyclophosphamide (ENDOXAN®) de chez Baxter est une poudre blanche difficilement soluble dans le solvant vecteur, qui nécessite une agitation vigoureuse de la préparation pour

dissoudre entièrement la substance active. La production industrielle d'ENDOXAN[®] sous forme déjà dissoute serait la solution.

En préparation magistrale l'épirubicine est reconstituée dans une poche Freeflex[®] 100 mL de NaCl 0,9 % pouvant accueillir un volume maximal de 150 ml. Les solutions d'épirubicine utilisées ont une concentration de 2 mg/mL, une poche contient donc une dose maximale de 100 mg. D'où la nécessité d'un retrait de solvant, permettant d'augmenter la dose par préparation. Les doses cibles de préparations hospitalières d'épirubicine sont 120 mg et 130 mg, ils font donc retirer respectivement 10 et 15 ml de solvant par poche pour les préparations. Une des solutions pour s'affranchir de ce retrait de solvant serait d'utiliser des poches Freeflex[®] 50 ml ayant une capacité volumique maximale de 150 ml, pour une poche de 130 mg il suffirait d'injecter 65 ml de solution d'épirubicine 2 mg/ml. La poche finale aurait un volume de 115 ml et une concentration de 1,13 mg/ml, à cette concentration la solution est stable 85 jours à l'abri de la lumière (47).

Une simple adaptation de l'UPAC permet d'intégrer l'épirubicine au pool des préparations hospitalières, une adaptation industrielle plus complexe permettrait l'intégration de l'ENDOXAN[®].

IV-3 Place de l'automatisation

IV-3-1 Pompe BAXA REPEATER[®] : présentation



La pompe REPEATER[®] de BAXA, très utilisée pour la fabrication de poches de nutrition parentérale, de collyres, et de seringues pédiatriques orales, a aussi montré son utilité pour la préparation des anticancéreux.

C'est une pompe péristaltique répartitrice, qui permet le remplissage rapide et précis de lots importants de seringues et de poches. Elle permet aussi la reconstitution rapide et précise de médicaments lyophilisés. De plus elle a été testée pour le remplissage précis de diffuseurs.

L'intérêt de l'utilisation d'une pompe automatisée répartitrice au sein d'une unité de reconstitution des anticancéreux est étudié depuis quelques années. En 2011 une équipe pharmaceutique belge a démontré via une validation complète des appareillages que ce mode de production est adapté. L'exactitude des volumes de remplissages, l'herméticité de l'automate et l'asepsie des manipulations ont été contrôlés. De plus une mise à l'épreuve du système de remplissage a été effectuée afin de s'assurer de la répétabilité des opérations (48). En 2011, l'équipe du service de Pharmacie du CH de Saint Germain en Laye a étudié la faisabilité des préparations de doses standards d'anticancéreux avec ou sans pompe péristaltique (49). Trois procédés ont été comparés : la répétition manuelle de la même préparation, la préparation d'un mélange mère homogène suivi d'une répartition en poches filles par fabrication manuelle ou à l'aide d'une pompe péristaltique (BAXA REPEATER[®]). L'exactitude et la précision du remplissage ainsi que le temps total (fabrication et analyse chromatographique) ont été comparés. Les résultats obtenus ont été analysés par test ANOVA, et ils ont montré une différence significative sur le temps total en faveur du procédé automatisé. En conclusion de cette étude, la pompe volumétrique apporte un gain de temps tout en réduisant la pénibilité de la tâche pour le personnel, et la préparation d'un mélange mère (contrôlé analytiquement) réparti en poches filles (contrôlées par pesée) permet une amélioration de la qualité par la production d'un lot répondant au statut de préparations hospitalières.

IV-3-2 De la pratique à l'achat

IV-3-2-1 Comparaison des campagnes de fabrications de 5-FU en méthode manuelle et en méthode automatisée

Un binôme pharmacien – préparateur a effectué et chronométré six campagnes automatisées grâce à la pompe péristaltique de BAXA (mélange mère homogène puis répartition en poches filles) et cinq campagnes manuelles. Des contrôles analytiques ont été faits sur les poches

mères et sur les premières poches filles de chaque campagne et comparés aux concentrations théoriques. Les conditions d'utilisation de la pompe étaient : volume d'étalonnage = 40 ml et vitesse de distribution= 13,5 ml/s (50).

Tableau XV : Comparaison des campagnes manuelles et automatisées (pompe BAXA REPEATER®) en temps de préparation d'une poche, et écart du contrôle par rapport à la concentration théorique entre la poche mère et les poches filles avec la méthode automatisée

	Campagnes manuelles		Campagnes avec la pompe BAXA REPEATER®			
	Nombre de poches	Temps moyen par poches	Nombre de poches	Temps moyen par poches	Ecart du contrôle par rapport à la concentration théorique	
					Poche mère	Poche fille
5-FU	15	4 min	14	3 min	8.44 %	6 %
			29	2 min	4.64 %	4.32 %
Epirubicine 120 mg	20	6 min	19	4 min	5.8 %	5.68 %
Epirubicine 130 mg	20	7 min	19	4 min	13.41 %	13.26 %
Gemcitabine 1 800 mg	16	5 min	15	4 min	2.83 %	1.53 %
Cyclophosphamide 1g	6	7 min	6	10 min	-1.62 %	-1.94 %

Pour le 5-FU, l'utilisation de la pompe permet de diminuer le temps de préparation moyen par poche et ce d'autant plus que le lot est grand (plus de 20 préparations). Pour une campagne de 29 poches, ce temps est diminué de moitié.

Pour l'épirubicine, il y a une diminution du temps moyen de préparation par poche. Toutefois, les résultats du contrôle analytique ont montrés un écart de + 13 % par rapport à la

concentration théorique, dû au nombre important de manipulations sur la poche mère (prélèvements de 26 flacons).

Pour la gemcitabine, le temps moyen par poche est diminué d'une minute. Il est supposé que, comme pour le 5-FU, cette différence augmentera avec la taille des campagnes.

Pour le cyclophosphamide, le temps de préparation est augmenté à cause de la formation de floculats difficiles à résorber par agitation manuelle. Il serait intéressant de tester avec la pompe une vitesse de distribution plus faible pour reconstituer les flacons.

Cette pompe est apparue performante, aisée d'utilisation et fiable, trouvant ainsi sa place pour l'amélioration de la productivité d'une unité, via l'activité de préparation hospitalière. Pour un bénéfice optimal, son utilisation doit être réservée à :

- Des lots de taille suffisante (≥ 20 préparations) : le gain de temps augmente avec la taille des campagnes.

- Des spécialités dont le nombre de manipulations sur la poche mère est limité pour éviter une multiplication du risque d'erreurs dégradant la qualité des préparations finales (privilégier les gros conditionnements et les solutions très concentrées : ex : 5 FU 5 g 50 mg/ml).

- Des solutions prêtes à l'emploi.

IV-4 Nouvelles possibilités pour les préparations hospitalières

IV-4-1 Mise à disposition de préparations hospitalières : 1 kit de garde.

Un kit composé de préparations hospitalières est mis à la disposition de l'interne en pharmacie de garde dans la PUI, afin de dispenser des préparations d'anticancéreux en urgence quand l'UPAC est fermée (soirs et week-end) destinées à tous les services centralisés de l'hôpital Saint-Louis.

Tableau XVI: Composition du kit de préparations hospitalières utilisé en dehors des horaires d'ouverture de l'UPAC

Spécialité	Dosage (mg)	Nombre de poches	Contenant / Solvant	V finale (ml)	Stabilité	Conditions de conservation
<i>Cyclophosphamide</i>	500	1	NaCl 250 ml	250	30 jours	4°C
<i>Cyclophosphamide</i>	1000	1	NaCl 250 ml	250	30 jours	4°C
<i>Cyclophosphamide</i>	1500	1	NaCl 250 ml	250	30 jours	4°C
<i>Vincristine</i>	2	1	NaCl 50 ml	52	30 jours	4°C, opabag®
<i>Etopophos</i>	150	1	NaCl 250 ml	245	30 jours	4°C
<i>Etopophos</i>	200	1	NaCl 250 ml	250	30 jours	4°C
<i>Rituximab</i>	600	1	NaCl 500 ml	560	30 jours	4°C
<i>Rituximab</i>	700	1	NaCl 500 ml	570	30 jours	4°C
<i>Rituximab</i>	800	1	NaCl 500 ml	580	30 jours	4°C

Le kit de garde évolue, d'abord créé avec la centralisation du service de réanimation médicale souvent prescripteur de rituximab hors des horaires d'ouverture de l'UPAC, il a été étendu à tous les services centralisés. Ce sont des préparations hospitalières, définies chacune par un numéro de lot, elles ne font pas parties du circuit des préparations hospitalières classiques à l'exception des poches de rituximab qui seront prises dans le stock de ces dernières. Le but est de pouvoir dispenser en urgence des poches d'anticancéreux les plus prescrits et d'éviter ainsi aux infirmières la préparation sous hotte de ces traitements. Ce kit permet de prolonger l'activité de l'UPAC en dehors de ses horaires d'ouverture. (Annexes 4 et 5)

IV-5 Résumé sur quelques points de discussion

Statut réglementaire

La législation française est ambiguë quand au statut des préparations d'anticancéreux non nominatives préparées par lot et de façon non extemporanée. La mise en place de ce circuit au sein d'une unité de préparation des anticancéreux nécessite l'autorisation par l'ARS de fabriquer des préparations hospitalières stériles. Paradoxalement, l'ANSM, ne considère pas ces préparations comme « hospitalières » mais comme de simples reconstitutions, ainsi le pharmacien responsable n'est pas tenu de déclarer ces préparations chaque année.

Cependant une exception existe, si ces préparations subissent un processus de répartition au cours de celui de reconstitution, alors ce sont des préparations hospitalières et doivent par conséquent être déclarées chaque année par le pharmacien responsable. C'est le cas pour les préparations réalisées au cours de campagnes automatiques (pompe BAXA REPEATER®).

Fabrication

Outre la concentration nécessaire, la préparation par lot impose des contraintes mécaniques au manipulateur, cette répétition de gestes difficiles (retrait de solvant) dans des positions inconfortables peut être à l'origine de TMS. Cependant la faiblesse du peu d'études existantes peut difficilement le prouver.

La préparation sous hottes en salle « blanche » (ISO 6 : surpression) a beaucoup d'inconvénients. Les systèmes semi ouverts (hottes) sont connus pour être moins stériles que les systèmes fermés (isolateurs), ils ne garantissent pas la même qualité microbiologique. Les conditions de préparation nécessaires sous hottes sont strictes, les gestes doivent être plus précis que sous isolateurs, et l'habillement est contraignant ce qui rajoute de la difficulté à la manipulation. Plusieurs raisons expliquent le choix de l'UPAC d'effectuer les campagnes de préparations hospitalières sous hottes :

- Volonté du pharmacien responsable de bien différencier l'activité de préparation magistrale de l'activité de préparation hospitalière.
- Qualification des PPH : seuls les PPH formés et qualifiés à la préparation sous hottes peuvent manipuler.

- Assurance qualité microbiologique : pendant chaque manipulation des contrôles microbiologiques environnementaux sont effectués, et après chaque manipulation il y a contrôle du portage microbiologique du manipulateur par prise des empreintes de ses doigts sur gélose Countact[®]. Cependant devant ces contraintes, concernant surtout la qualité microbiologique de ces préparations et afin d'introduire plus de souplesse dans l'organisation de ces préparations, il est actuellement possible de préparer ces lots de préparations hospitalières dans un isolateur.

Campagnes de préparations hospitalières

Un stock minimum de préparations par lot est défini. En moyenne 15 préparations par lot de campagne manuelle, et au minimum 20 préparations par lot de campagne automatisée (pompe répartitrice). Quatre campagnes sont réalisées au minimum par semaine, sur deux jours (mardi et jeudi). L'institut Curie prépare 16 poches par lot en moyenne, ce nombre est réadapté chaque semaine, et les campagnes sont anticipées en fonction du stock restant, de la moyenne du nombre de poches sorties et des prescriptions prévues.

Buts des préparations hospitalières

- Lissage de l'activité de production.
- Diminution du temps d'attente patient (surtout en HDJ).
- Amélioration de la gestion des reliquats (doses arrondies à +/- 10 % des doses prescrites en fonction du flaconnage).

Le but de l'UPAC de l'hôpital Saint-Louis est d'atteindre 20 % de sa production totale en préparations hospitalières.

L'Institut Curie, en 2011, préparait 36 % de sa production totale en préparations hospitalières. Son objectif est de diminuer au maximum le temps d'attente du patient.

V - Conclusion

Les préparations hospitalières semblent être une solution potentielle dans le contexte de centralisation des préparations des anticancéreux imposée par la législation. La forte activité des grands centres de cancérologie français impose une adaptation du fonctionnement des unités de préparations des anticancéreux. Cette adaptation a débuté avec la standardisation des doses qui a permis dans une logique de fabrication et médico-économique de fluidifier l'organisation du travail tout en garantissant la sécurité du personnel et des patients. La mise en place de l'activité de préparation hospitalière succède logiquement à la standardisation des doses.

Nous avons établi cinq critères de ciblage des médicaments anticancéreux dont trois sont discriminants : la stabilité, la fréquence de prescription et l'ergonomie de la fabrication. L'anticipation de la prescription et l'ordre de passage des médicaments au sein du schéma thérapeutique sont des critères secondaires participants au choix mais ne sont pas décisifs. L'élaboration d'un algorithme de décision spécifique de chaque centre de cancérologie incluant ces cinq critères et tenant compte de leur puissance respective serait à envisager.

L'intégration d'une activité de préparation hospitalière au sein d'une activité de préparation magistrale est délicate. Il est nécessaire, dans un premier temps, via la fabrication de lots de petite taille de retenir les étapes critiques et la faisabilité de cette nouvelle organisation. Ce circuit parallèle à l'activité quotidienne impose rapidement la mise en place d'un planning de fabrication et la formation de PPH référents. L'acquisition d'une pompe répartitrice rattachée à cette activité est apparue comme un élément positif : la fabrication des campagnes automatisées est plus rapide, la pompe est aisée d'utilisation et elle permet un meilleur confort de fabrication pour le manipulateur.

A terme l'objectif est que la production de préparations hospitalières couvre 20 % de la production totale, il est donc nécessaire que les campagnes se poursuivent à raison de quatre par semaine (au minimum) le mardi et le jeudi. L'intégration de spécialités récemment ciblées (trastuzumab, épirubicine, doxorubicine, docetaxel, vinorelbine mais aussi bortezomib, paclitaxel, vincristine) se fait progressivement. Les préparations hospitalières trouvent parfaitement leurs places dans le contexte actuel d'augmentation importante de la production (jusqu'à 300 préparations le vendredi) et participent pleinement au lissage et à l'organisation de l'activité de l'UPAC.

Annexes

Annexe 1 : Dossier de lot de préparation hospitalière de 5-FU 650 mg.

PREPARATION HOSPITALIERE			
5-FLUOROURACILE 650 MG			
Voie d'administration : Perfusion IV NaCl 0,9 % POCHE 100 ml Volume final = 113 ml			
Dosage (en mg)	Volume à prélever (ml)		13
5000	Volume final = 113 ml		
durée de stabilité (j) + OPABAG à T° ambiante		28	
Date de fabrication (jj/mm/AAAA)		11/12/2012	
Hotte n°	0	Isolateur n°	1
N° ordonnancier		398	
Nombre de poches		15	
Dose d'une préparation en mg		650	
Dose totale fabriquée en mg		9750	
Nombre de facons à 5000 mg utilisés		2,0	
Contrôle de fin de ligne		reste de 250 mg de 5-FU soit 5 mL	
Contrôle avant préparation par		Guillaume	
Nom manipulateur		Maud D	
N° lot de la spécialité		02C29A	
Date de péremption de la spécialité		31/03/2014	
Date de péremption de la préparation		08/01/2013	
Heure de péremption de la préparation (HH:MM)		13:30	
Contrôle par pesée par			

Seules quelques cellules du dossier de lot ne sont pas sécurisées, elles sont accessibles au PPH référent préparations hospitalières, qui les rempli avant chaque campagne. Elles apparaissent ici en rouge.

Annexe 2 : Fiche de fabrication de préparations hospitalières de 5-FU 650 mg.

PHARMACIE HOPITAL SAINT-LOUIS FICHE DE FABRICATION PREPARATION HOSPITALIERE							
5-FLUOROURACILE 650 MG							
Voie d'administration : Perfusion IV NaCl 0,9 % POCHE 100 ml Volume final = 113 ml							
Date de fabrication	00/01/1900			N° Ordonnancier			
Hotte n°	0	ou isolateur n°	0	0			
Nombre de poches fabriquées :				0			
Nombre de flacons utilisés :				2			
Nom du préparateur ayant contrôlé avant la préparation par + paraphe				Guillaume			
PREPARATION							
Nom du manipulateur + paraphe :		0					
Dosage (en mg)	N° de lot	Date de péremption		Volume à prélever (ml)			
5000	0	00/01/1900		13			
Péremption de la préparation le		00/01/1900		Volume final = 113 ml			
				à	0	H	30
CONTRÔLE							
Nom du pharmacien ayant effectuée le contrôle analytique validé par + paraphe							
ou Nom du préparateur ayant effectué le contrôle visuel validé par + paraphe				0			
Ou Contrôle par pesée effectué par + paraphe					(garder le ticket des pesées)		
Contrôle en fin de fabrication (absence de poche de solvant) effectué par + paraphe				Guillaume			
Contrôle de fin de ligne :		reste de 250 mg de 5-FU soit 5 mL		OUI	NON		
Si manipulation sous isolateur : les contrôles microbiologiques de l'isolateur effectués leet sont conformes				OUI	NON		
Si manipulation sous hotte, les contrôles microbiologiques de la hotte ont été effectués en cours de préparation				OUI	NON		
Etat intermédiaire de fabrication: en attente résultats microbiologiques environnementaux				A libérer le:	14/12/2012		
Les controles environnementaux ont été vérifiés et sont conformes				OUI	NON		
Etat quarantaine si contrôles microbiologiques environnementaux non conformes				En quarantaine le:			
* si l'un des controles n'est pas conforme, renseigner la raison du refus							
LIBERATION PHARMACEUTIQUE PARAMETRIQUE effective							
OUI							
ou NON							
Raison du refus de libération :							
Nom du pharmacien :				Date :			
ETIQUETAGE							
Une étiquette est collée ici		PHARMACIE HOPITAL SAINT-LOUIS 5-FLUOROURACILE 650 mg Voie IV 113 ml dans NaCl 0,9 %					
		N° d'ordonnancier		0			
		A utiliser jusqu'au		00/01/1900			
		à	0	H	30		
		Conservation à T°C ambiante + OPABAG Liste I - Respecter les doses prescrites					
Ce document fait partie du dossier de lot							
Conserver ce document dans le classeur des préparations hospitalières							
A la prescription et lors de l'attribution, une double association réciproque doit être effectuée : une étiquette de ce patient doit être collée sur la fiche de fabrication et une seconde au verso de cette feuille : lorsque tout le lot sera attribué, VERIFIER qu'il y a autant d'étiquettes patients que de nombre de préparations dans ce lot.							

Annexe 3 : Planche d'étiquettes de préparations hospitalières de 5-FU 650 mg.

Poche n°	FLUOROURACILE	650		Poche n°	FLUOROURACILE	650	
	113				113		
	398				398		
	08/01/2013	0	30		08/01/2013	0	30
OPABAG			T° AMBIANTE	OPABAG			T° AMBIANTE
Poche n°	FLUOROURACILE	650		Poche n°	FLUOROURACILE	650	
	113				113		
	398				398		
	08/01/2013	0	30		08/01/2013	0	30
OPABAG			T° AMBIANTE	OPABAG			T° AMBIANTE
Poche n°	FLUOROURACILE	650		Poche n°	FLUOROURACILE	650	
	113				113		
	398				398		
	08/01/2013	0	30		08/01/2013	0	30
OPABAG			T° AMBIANTE	OPABAG			T° AMBIANTE
Poche n°	FLUOROURACILE	650		Poche n°	FLUOROURACILE	650	
	113				113		
	398				398		
	08/01/2013	0	30		08/01/2013	0	30
OPABAG			T° AMBIANTE	OPABAG			T° AMBIANTE
Poche n°	FLUOROURACILE	650		Poche n°	FLUOROURACILE	650	
	113				113		
	398				398		
	08/01/2013	0	30		08/01/2013	0	30
OPABAG			T° AMBIANTE	OPABAG			T° AMBIANTE

Toutes les cellules de la fiche de fabrication et des étiquettes sont sécurisées, et leur remplissage est automatique via le remplissage des cellules du dossier de lot.

Annexe 4 : Procédure de dispensation des préparations hospitalières du kit de garde.

Saint Louis AP-HP 	Service de Pharmacie	Réf : UPAC-PC-045
	Unité de Préparation des Anticancéreux (UPAC)	
	DISPENSATION EN GARDE DE PREPARATIONS HOSPITALIERES DU KIT DE GARDE	Version : 01
		Date : 22/10/2012
		Page : 85/3

1. OBJET

Cette procédure définit l'organisation pour que l'interne en pharmacie de garde **dispense** des préparations hospitalières préparées à l'avance en garde (soirs et week-end) pour les services centralisés de l'hôpital = **KIT DE GARDE**.

2. DOMAINE D'APPLICATION ET PERSONNES CONCERNÉES

Circuit des préparations hospitalières : préparées à l'avance et non nominatives.

A l'intention des internes de garde en pharmacie.

3. RÉFÉRENCES ET DOCUMENTS ASSOCIÉS

- Procédure UPAC-PC-044 : « kit de préparations hospitalières pour les prescriptions en garde. »
- Procédure interne de garde : chimio

4. DESCRIPTION

4.1. Matériel

Composition d'un kit :

Un kit composé de préparations hospitalières (POCHES) est mis à la disposition de l'interne de garde **DANS LA CHAMBRE FROIDE de la PUI** (en face de la cuisine) afin de dispenser des préparations **en urgence** (soirs et week-end quand l'UPAC est fermée) destinées à tous les services centralisés de l'hôpital (dont la réanimation médicale). Pendant les horaires d'ouverture de l'unité, l'interne ne sera pas sollicité.

La composition du kit est disponible avec la procédure, au dessus du cahier de garde et dans la chambre froide avec le kit (voir en ANNEXE).

4.2. Déroulement

1. Le service se présente avec une prescription nominative manuscrite ou une prescription sur CHIMIO

2. Dans tous les cas, **vérifier sur CHIMIO** pour éviter les doublons de prescription/administration.
3. Mettre des gants (présents dans le kit ou aux essais cliniques) avant de manipuler les poches.
4. Regarder dans le bac transparent dédié présent dans la grande chambre froide (face à la cuisine) :

- si vous disposez de **préparations correspondant EXACTEMENT aux spécialités et doses prescrites** → **DISPENSER CES POCHEs DE PREPARATIONS HOSPITALIERES** (cf point 6.)
- si les spécialités et doses prescrites sont **différentes** → **dispenser des FLACONS**, afin que l'infirmier reconstitue la dose exacte dans le service.

- Toutefois, il est possible de faire des arrondis de doses à plus ou moins 10 % (voir point 4.4.)

5. Dispensation des poches de préparations hospitalières :

- prendre les poches **correspondantes aux spécialités et doses prescrites** dans la chambre froide
- vérifier à nouveau les dosages
- **vérifier la date de péremption** de la préparation
- noter la/les dispensations sur **l'ordonnancier des essais cliniques** (en notant le numéro de lot de la poche)
- étiqueter chaque poche dispensée avec une **étiquette** pré remplie prévue à cet effet (présentes dans le kit) en notant bien : les nom/prénom/date de naissance du patient, ainsi que le numéro d'ordonnancier et la date d'administration.

Service :
 Nom :
 Prénom :
 Date de naissance : .../.../.....
 Jour d'administration : .../.../.....
 N° ordonnancier (essais) :

- **Attention :** ne pas recouvrir l'étiquette de la préparation hospitalière (où sont retrouvés la spécialité, le dosage, le numéro de lot, la date de péremption et les modalités de conservation)
- noter sur l'ordonnance (manuscrite ou impression CHIMIO) :
 - votre nom et signature
 - date de la dispensation
 - spécialité et dosage
 - numéro de lot de la préparation dispensée (voir sur étiquette de la préparation hospitalière)
 - numéro d'ordonnancier (des essais)
- donner la/les préparations au service

- tracer votre dispensation sur le cahier de garde pour permettre une refabrication par l'UPAC

4.3. Substitution Etoposide/Etopophos :

- L'Etopophos (ou Etoposide phosphate) est un pro-médicament de l'Etoposide. Il est donc possible de substituer l'Etoposide par de l'Etopophos à la même dose.
- Si une prescription d'Etoposide est faite à une dose correspondant à une poche du kit, il est possible de dispenser la poche d'Etopophos.
- Dans ce cas, prévenir le médecin et le service.
- Bien noter cette substitution sur le cahier de garde.

4.4. Arrondi des doses :

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- L'UPAC utilise des arrondis de doses à plus ou moins 10 %- Si une prescription est faite d'un des produits disponibles dans le kit et dont la dose est proche d'une des doses du kit de garde (à plus ou moins 10%), il faut proposer au médecin cette dose disponible en préparation hospitalière.- Si le médecin est d'accord, dispenser la préparation hospitalière du kit correspondant à la dose arrondie. |
|---|

Annexe 5 : Procédure de préparation d'un kit d'urgence de préparations hospitalières pour les prescriptions en dehors des horaires d'ouverture de l'UPAC.

Saint Louis AP-HP 	Service de Pharmacie	Réf : UPAC-PC-045
	Unité de Préparation des Anticancéreux (UPAC)	
	KIT DE PREPARATIONS HOSITALIERES POUR LES PRESCRIPTIONS EN GARDE.	Version : 01
		Date : 22/10/2012
Page : 88/3		

5. OBJET

Cette procédure définit l'organisation **pour préparer un « kit d'urgence »** de préparations hospitalières pour tous les services, lors de prescriptions en garde les soirs et les week-end.

6. DOMAINE D'APPLICATION ET PERSONNES CONCERNÉES

Circuit des préparations hospitalières : préparées à l'avance et non nominatives.

A l'intention du personnel de l'UPAC.

7. RÉFÉRENCES ET DOCUMENTS ASSOCIÉS

- Procédure UPAC PC-035 : « organisation pour préparations hospitalières »
- Procédure UPAC PC-004 : « modalités pratiques de préparation de chimiothérapie »
- Procédure UPAC PC-005 : « contrôle visuel de préparation de chimiothérapie »
- BPP. Afssaps Décembre 2007.
- **PIC/S. Octobre 2008.**
- **BPF AFSSAPS. BO N° 2009/9bis**
- **Code de la santé Publique : CSP article R5132-18. Etiquetage des préparations**

8. DESCRIPTION

8.1. Matériel

Composition d'un kit :

Un kit de préparations hospitalières va être mis à la disposition de l'interne de garde à la PUI afin de dispenser des préparations **en urgence** (soirs et week-end quand l'UPAC est fermée) destinées à tous les services de l'hôpital.

Pendant les horaires d'ouverture de l'unité, la prescription donne lieu à une préparation magistrale.

8.2. Déroulement

Fiche de fabrication et étiquettes des préparations :

Utiliser la fiche de fabrication correspondant à la spécialité et au dosage portant le nom des 2 pharmaciens l'ayant validée.

Elle se retrouve dans : fichier Excel : **O:\Pharmacie\donnees\UPAC\prep hospi\fiche de fab et étiquette\KIT DE GARDE**

Après préparation, les feuilles du dossier de lot et la préparation hospitalière sont placées dans le bac dédié « Prep. KIT DE GARDE en attente de libération ».

Libération des lots de préparations hospitalières :

Un pharmacien doit libérer le/les lots avant de les mettre à disposition de l'interne et il range les dossiers de lots dans le classeur : « Dossiers de lots des préparations hospitalières pour le kit de garde ».

Il remplit la première partie du tableau de suivi (format Excel) : **O:\Pharmacie\donnees\UPAC\PREP HOSPI\Suivi des dispensations du kit de garde\KIT DE GARDE – Suivi conso en garde.**

Il doit y noter :

- La spécialité et le dosage fabriqué
- La date de fabrication
- Le numéro de lot
- La date de péremption

Il ne fait pas d'entrée en stock sur CHIMIO

IMPORTANT : Ce tableau de suivi Excel prend son importance pour :

- le suivi rétrospectif des fabrications de lots de préparations hospitalières pour la réanimation
- la traçabilité de l'attribution d'une préparation à un patient pendant la garde.

Rmq : Le suivi de ces préparations hospitalières (fabrication/attribution) pendant la garde n'est pas suivi dans le logiciel CHIMIO car :

- le médecin ne prescrira pas de façon systématique sur le logiciel CHIMIO (prescription nominative papier possible), notamment pour le service de réanimation médicale
- la traçabilité de la préparation est déjà effectuée par l'intermédiaire du tableau de suivi précédemment cité
- l'édition de la fiche de fabrication serait une étape supplémentaire obligatoire alors qu'elle est inutile pour la sécurisation de ce circuit.

Stockage avant attribution :

Les préparations sont placées dans la grande chambre froide à la PUI (en face de la cuisine) : dans 1 bac transparent identifié (avec des gants et des étiquettes patient vierges).

Attribution :

L'interne de garde dispensera les préparations hospitalières correspondant aux **dosages prescrits**. Et il tracera cette dispensation sur le cahier de garde et l'ordonnancier des essais cliniques.

Suivi de ce stock :

- Qui ? : Pharmacien attaché, interne de l'UPAC production, ou pharmacien présent
- Quand ? : **TOUS LES JOURS**
- Comment ? : Consultation du cahier de garde
- Si une préparation a été dispensée, prévenir le PPH référent pour refabriquer la/les préparations dispensées

Marche en suivre quand une ou plusieurs poches ont été dispensées :

- vérifier l'inscription de la dispensation sur l'ordonnancier des EC et noter ce numéro
- remplir le tableau de suivi : **O:\Pharmacie\donnees\UPAC\PREP HOSPI\Suivi des dispensations du kit de garde\KIT DE GARDE – Suivi conso en garde.**

Rmq : une version papier de ce tableau se trouve dans le bureau du pharmacien assistant à l'UPAC et pourra être rempli manuellement au moment de la consultation du cahier de garde. La retranscription sur le fichier Excel sera ensuite faite par l'interne de l'UPAC production.

- Date de dispensation
- Cocher la case si la prescription a été faite sur CHIMIO
- Nom du patient
- Le numéro d'ordonnancier des EC
- Si d'autres AK ont été dispensés en flacons pour le même patient
- Cocher la case si la régularisation sur CHIMIO a été faite
- Et si la re-fabrication d'une nouvelle poche a été lancée
- Régularisation sur CHIMIO :
 - Validation pharmaceutique de la prescription
 - Cliquer sur l'icône « Préparation sans fabrication », la ligne passe en Préparé
 - Cliquer sur l'icône « Dispensation », pour passer à l'état Dispensé
 - Puis régulariser l'administration : aller dans « Activité » puis « Régularisation administration » et cliquer sur la ligne correspondante puis valider l'administration en notant en commentaire : « Régularisation UPAC GARDE »

Suivi des péremptions des préparations et réattribution avant expiration :

- Toutes les préparations se conservent 30 jours
- La personne qui consulte le cahier de garde le matin doit rester vigilant sur les dates de péremption en regardant le tableau de suivi
- 7 jours avant l'expiration d'une poche, prévenir les préparateurs des DCI et dosages concernés pour penser à la réattribution si une prescription est faite pour le dosage concerné
- Si une préparation périmée, il faut la détruire et le noter dans le tableau de suivi (voir procédure)

Réattribution d'une préparation hospitalière du kit de GARDE à un patient d'un autre service avant péremption :

- Le pharmacien responsable du circuit doit aller chercher la/les préparations en voie de péremption à la PUI et les ramener dans l'unité.
- La re-fabrication de la préparation doit être lancée pour maintenir le kit de garde complet pour la garde du soir.
- Le PPH qui fait la réattribution **l'inscrit sur le classeur de suivi des réattributions**, en notant pour le nom du patient : « **Prep. Hospi. KIT GARDE** »
- Ensuite, le PPH procède comme pour les réattributions « classiques » : édition de la fiche de fabrication et étiquetage nominatif de la poche pour le nouveau patient, grâce aux étiquettes de CHIMIO.
- Il colle sur la fiche de fabrication une **étiquette d'attribution des préparations hospitalières** : où il note le nom de la spécialité et son dosage, le numéro de lot de la préparation et la date de péremption

ATTRIBUTION DE LA PREP. HOSPITALIERE (LOT N°	
PRODUIT	DOSAGE
AU PATIENT :	
PHOTOCOPIER COMPTE <input type="checkbox"/> MAJ STOCK CHIMIO <input type="checkbox"/>	
PÉREMPTION VÉRIFIÉE / MODIFIÉE - STAB MAX	
VOLUME POCHES VÉRIFIÉ : OUI / NON	
FAIT LE	PAR.....
CONTROLE PAR.....	

- Une fois la réattribution faite, le pharmacien qui libère la préparation procède à la traçabilité de l'attribution en **collant l'étiquette patient CHIMIO au dos du dossier de lot** de la préparation hospitalière (dans le classeur « Dossiers de lots des préparations hospitalières pour le kit de garde »), de la même façon que pour les préparations hospitalières « classiques ».

Gestion de la facturation :

- au moment de la préparation des lots :
 - inscrire les produits dans l'ordonnancier
 - facturer à priori à C6 : cette imputation sera évaluée dans les 3 premiers mois.

- sortir les produits du stock CHIMIO
- faire une photocopie pour la comptabilité
- si une poche est périmée et jetée, elle reste facturée à C6
- si une poche est attribuée à un patient d'un autre service : il faut la défacturer et remettre les produits en stock CHIMIO. Ensuite la facturation se fait au service par CHIMIO lors de la dispensation.

Remarque : KIT pour administration en intrathécale :

Un kit contenant le nécessaire pour préparer des seringues pour administration intrathécale est disponible à la pharmacie.

Lors de la prescription d'une intrathécale (cytarabine +/- méthotrexate +/- corticoïdes) en garde par un hématologue, l'interne de garde a en stock un kit « intrathécale » et suit la procédure : **UPAC-PC-042 Dispensation d'un kit « administration en intrathécale ».**

Bibliographie

- 1- Code de la sécurité sociale, CBU 24/08/05 modifié par le décret du 31/10/08
- 2- Bonnes pratiques de préparation, n°2007/7 bis (JO 21/11/2007)
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/a5d6ae4b3d5fdee013ca463462b7b296.pdf.
- 3- <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072050&idArticle=LEGIARTI000018490481&dateTexte=&categorieLien=cid>
- 4- <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000026499732&cidTexte=LEGITEXT000006072665>
- 5- Pharmacopée helvétique, 10^{ème} édition, annexe « cytostatiques », juillet 2006.
- 6- Sadeghipour F. Règles des bonnes pratiques de fabrication de médicaments en petites quantités (Sxissmedic). *GERPAC*. Belgique, 2007.
- 7- Cassard B, Clement R, Prognon P. La Spectroscopie Raman, une solution ultra-rapide et non destructrice pour le Contrôle de Qualité Analytique des solutions injectables ; application aux oxazaphosphorines. *GERPAC*. Presqu'île de Giens, 2009.
- 8- Amin A, Bourget Ph, Vidal A. Application de la Spectroscopie Raman à l'analyse d'Objets Thérapeutiques complexes : Contrôle de Qualité Analytique Libérateur des Diffuseurs Portables à membrane de polyisoprène chargés en 5FU. *GERPAC*. Presqu'île de Gien, 2011.
- 9- Thanh T Vu. Standardization of body surface area calculation. *J Oncol Pharm Practice* 2002, 8 : 49-54.
- 10- Toolkit G.A. How to implement dose banding of chemotherapy. *Cancer Network Pharmacist forum* 2008. http://www.bopawebsite.org/tiki-download_file.php?fileId=328
- 11- Gurney H. How to calculate the dose of chemotherapy. *Brit Cancer* 2002, 86: 1297-302.
- 12- Miller AA. Body Surface area in dosing anticancer agents: scratch the surface. *Nat Cancer Inst* 2002; 94: 1822-3.
- 13- Ratain MJ. Body-surface area as a basis for dosing of anticancer agents : science, myth or habit? *J Clin Oncol* 1998; 16 : 2297-8.
- 14- Baker SD, Verweij J, Rowinsky EK et al. Role of body surface area in dosing of investigational anticancer agent in adult, 1991-2001. *Nat Cancer Inst* 2002; 94: 1883-8.

- 15- Felici A, Verweij J, Sparreboom A. Dosing strategies for anticancer drugs : the good, the bad and body-surface area. *Eur Cancer* 2002; 38 : 1677-84.
- 16- Kaestner SA, Sewell GJ. Chemotherapy dosing part I : scientific basis for current practice and use of body surface area. *Clin Oncol* 2007; 19 : 23-37.
- 17-Levêque D. Expression des posologies des agents anticancéreux en fonction du poids et de la surface corporelle chez l'adulte. *Bull Cancer* 2007;94(7):647-51.
- 18- Kouno T, Katsumata N, Watanabe T. Standardisation of the body surface area (BSA) formula to calculate the dose of anticancer agents in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33:309-13.
- 19- Wang Y, Moss J, Thisted R. Predictors of body surface area. *J Clin Anesth* 1992;4:4-10.
- 20-Pétain A, Chatelut E. Pourquoi individualiser les doses de médicaments anticancéreux : de la surface corporelle à la physiologie. *Bull Cancer* 2008. 95(10):895-901.
- 21- Smorenburg CH, Sparreboom A, Verweij J, *et al.* Randomized cross-over evaluation of body-surface area-based dosing versus flat-fixed dosing of paclitaxel. *J Clin Oncol* 2003. Jan 15;21(2):197-202.
- 22- Egorin MJ. Horseshoes, hand grenades, and body-surface area-based dosing: aiming for a target. *J Clin Oncol* 2003. 15;21(2):182-3.
- 23- Felici A, Verweij J, Sparreboom A. A Dosing strategies for anticancer drugs: the good, the bad and body-surface area. *Eur J Cancer* 2002. 38(13):1677-84.
- 24- Pouliquen AL, Escalup L, Madelaine-Chambrin I, *et al.* Dose standardisation of anticancer drugs. *Int J Clin Pharm* 2011. 33(2):221-8.
- 25-Reilly J J, Workman P. Normalisation of anti-cancer drug dosage using body weight and surface area: it is worthwhile? A review of theoretical and practical considerations. *Cancer Chemother Pharmacol* 1993. 32:411-418.
- 26- Dooley M J, Singh S, Michael M. Implications of dose rounding of chemotherapy to the nearest vial size. *Support Care Cancer* 2004. 12:653-656.

27- Mertens S, de Jongh FE : Lower costs for anticancer drugs by safety margin around calculated dose and by fine-tuning on ampoule strength. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2009;153:B162.

28- Brenda J. Winger, Elizabeth A. Clements, Jaci L. DeYoung, *et al.* Cost savings from dose rounding of biologic anticancer agents in adults. *J Oncol Pharm Pract* 23. 2010.

29- Plumridge R J, Sewell G J. Dose banding of cytotoxic drugs : a new concept in cancer chemotherapy. *Am J Health Syst Pharm* 2001. 58:1760-1764.

30- Martignoni S, Podilsky G, Pannatier A. Préparations des infuseurs de 5-FU : de l'anarchier au dose banding. *GERPAC*. Presqu'île de Ponant, La Grande Motte, 2012.

31- Kaatz O, Lemarignier C, Roncalez D. Une expérience de standardisation de dose : application aux anticorps monoclonaux. *GERPAC*. Presqu'île de Giens, 2009.

32- Kaestner SA, Sewell GJ. A national survey investigating UK prescriber's opinions on chemotherapy dosing and "dose-banding". *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2009, 21(4):320-8.

33- I. Krämer-Johannes. Viabilité des microorganismes dans les médicaments cytotoxiques et les antiviraux. *GERPAC*. Presqu'île de Giens, 2010.

34- http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=11578&info=POSO#POSO_bk2

35- Bleau J. Travail sous hottes à flux laminaire : aie mes bras. *Dossier pharmacie Québec, Objectif Prévention vol 4*, 2007.

36- http://www.asstsas.qc.ca/Documents/Publications/Repertoire%20de%20nos%20publications/Autres/GP64-ergo_pharmacies.pdf

37- Calogiuri G, Ventura MT, Vena GA, *et al.* Hypersensitivity reactions to last generation chimeric, humanized [correction of umanized] and human recombinant monoclonal antibodies for therapeutic use. *Curr Pharm Des* 2008;14(27):2883-91.

38- Joerger M. Prevention and handling of acute allergic and infusion reactions in oncology. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 10:x313-9.

- 39- Vultaggio A, Matucci A, Nencini F, *et al.* Drug-Specific Th2 Cells and IgE Antibodies in a Patient with Anaphylaxis to Rituximab. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;159(3):321-6.
- 40- Brammer C.V. A Case of Hypersensitivity Vasculitis after Vinorelbine Injection in a Patient with Metastatic Breast Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;19(5):363-4.
- 41- Kouroukis C. Respiratory failure following vinorelbine tartrate infusion in a patient with non-small cell lung cancer. *Chest* 1997;112(3):846-8.
- 42- Daoudi F., Trento C., Escalup L., *et al.* Mise en pratique de la standardisation des doses. *GERPAC*. Presqu'île de Giens, 2010.
- 43- Perissutti M, Vigneron J, Demoré B, *et al.* Etude de la stabilité d'une solution de Bortézomib à 1 mg/mL conditionnée en seringue de polypropylène. *Congrès SFPO*. Mandelieu, 2011.
- 44- Bosch-ojeda C, Sanchez-Rojas M.F, Espinosa-Bosch M. Chemical stability of bortezomib solutions in original manufacturer vials. *ECOP*. Budapest, 2012.
- 45- Lepage R, Walker S. E, Godin J. Stability and compatibility of etoposide in normal saline. *Canadian J Hosp Pharm* 2000;53: 338-345.
- 46- Trittler R, Sewell G. Stability of vincristine (TEVA) in original vials after re-use in dilute infusions in polyolefin bags and in polypropylene syringes. *EJOP* 2011; 5,1: 10-4.
- 47- Walker SE, Lau DWC, Coons C, *et al.* Epirubicin stability in syringes and glass vials and evaluation of chemical contamination. *Can J Hosp Pharm* 1990; 43: 265-72.
- 48- Roland I, Deprez M, Hébert B, Huon Y. Pompes pour la préparation aseptique de seringues de chimiothérapies anticancéreuses. *GERPAC*. La grande motte, 2011.
- 49- Caffin A.G, Vazquez R, Crauste-Manciet S. Intérêt d'une pompe péristaltique pour la préparation des doses standards de cytotoxiques. *GERPAC*. Presqu'île de Giens, 2011.
- 50- Sankhare D, Bardo P, Jourdan N. Utilisation optimale de la pompe péristaltique BAXA REPEATER pour la fabrication de lots de préparations hospitalières. *APHIF*. PARIS, 2012.

Résumé

La centralisation de la production des anticancéreux imposée par la législation a nécessité une adaptation du fonctionnement des unités de préparations. Cette adaptation a débuté avec le « dose-banding » ou standardisation des doses des médicaments anticancéreux. Ce concept de calcul des doses, dont les objectifs principaux sont de diminuer le temps d'attente des patients et d'améliorer la gestion des reliquats des anticancéreux, a été proposé en 2001 par Plumridge et Sewell.

Les préparations hospitalières d'anticancéreux sont une suite logique et une mise en pratique de la standardisation des doses. Elles sont définies par leurs caractères de préparations non extemporanées, non nominatives, et par lots. La faisabilité de cette méthode de fabrication à l'hôpital Saint-Louis (entre 70 000 et 80 000 préparations d'anticancéreux par an) a nécessité l'autorisation de l'ARS.

L'établissement de critères de ciblage: stabilité, fréquence de prescription, ergonomie de la préparation et anticipation de la prescription, a permis de sélectionner 8 spécialités candidates à ce mode de préparation : 3 anticorps monoclonaux (bévacizumab, rituximab, trastuzumab) et 5 cytotoxiques (docétaxel, gemcitabine, vinorelbine, 5-FU, oxaliplatine). A l'heure actuelle, la production hebdomadaire est de 4 campagnes de préparations hospitalières réparties sur deux jours, et concerne 4 spécialités : bévacizumab, rituximab, gemcitabine, 5-FU.

La mise en place de ce circuit parallèle au circuit de préparation magistrale au sein d'une unité de préparation des anticancéreux est novateur et précurseur. Les objectifs associés sont l'optimisation de la production et la fluidification de l'organisation de travail tout en garantissant la sécurité des patients et du personnel.

