

UNIVERSITE DE PARIS DESCARTES

2014 - 2015

**FACULTE DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

N°

MEMOIRE

DU DIPLÔME D'ETUDES SPECIALISEES

De Pharmacie Hospitalière – Pratique et Recherche

Soutenu le 4 mai 2015

par Mademoiselle Marie CALLANQUIN

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de:

THESE

POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**La standardisation des doses :
une méthode pour optimiser la préparation des
anticancéreux au Centre Hospitalier de Versailles**

JURY

Président : Madame le Professeur Karine ANDRIEUX

Membres : Monsieur le Professeur Patrice PROGNON

Monsieur le Professeur Philippe ROUSSELOT

Madame le Docteur Cécile CADOT

Remerciements

À Madame le Professeur Karine Andrieux, merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

À Monsieur le Professeur Patrice Prognon, merci d'avoir accepté si spontanément de faire partie de mon jury.

À Monsieur le Professeur Philippe Rousselot, merci infiniment pour votre enthousiasme et votre soutien dans la réalisation de ce projet.

À Madame le Docteur Cécile Cadot, merci de m'avoir proposé ce sujet et de m'avoir encadrée. Merci pour ta patience et ta disponibilité dans la réalisation de ce travail.

Merci à Camille et Farahna pour leur aide dans la mise en place de ce travail.

À mes parents, merci de m'avoir poussée à suivre ces études.

Merci à toi maman d'avoir toujours été là pour nous permettre de réussir.

Merci à toi papa pour m'avoir donné envie de travailler à l'hôpital parce que je t'ai toujours admiré. Merci pour tes nombreuses lectures, relectures et corrections à chaque fois pertinentes, comme tu l'as toujours fait avec tes nombreux étudiants !

À ma sœur jumelle Mélanie, merci de m'avoir accompagnée durant ces 9 années d'études, et durant toutes les années précédentes. Tu m'as poussée à me surpasser.

À Éric, merci pour ton aide immense dans la rédaction de ce travail, et merci pour ta patience et ton soutien. Cette thèse, c'est un peu la tienne ! (Sauf que le docteur c'est moi !)

À mes grands-parents et à Oméga, même si vous n'êtes plus ici, merci d'avoir ensoleillé mon enfance. (Les DSA ça vous aurait passionné j'en suis certaine !)

À mes amis de la faculté, merci pour tous ces bons moments. Merci tout particulièrement à Marion, Alban, Laurent, Louis, Alix.

Une petite pensée émue pour la Team Dia... 10 ans déjà !

À tous mes co-internes, merci pour ces bons moments, les taxes en salle de garde, les fous rires dans les couloirs de l'hôpital, le soutien dans les moments difficiles. Nous avons toujours été de bonnes équipes. Merci Chloé, Gwen, Clotilde, Myriam, Moez, Solène (LA Blonde), Yasmine, Bruno, Julie, Audrey, Julie, El Hadi, Clara, Anaïs (merci pour les petits bâtons !), Julien, Sandrine, Marion, Siguine et Etienne.

À toute l'équipe du Centre Hospitalier de Versailles, merci pour votre immense gentillesse. C'était un vrai bonheur d'aller travailler pendant cette année passée à vos côtés.

Table des matières

Remerciements	2
Liste des abréviations.....	7
Liste des tableaux.....	9
Liste des figures	10
Liste des annexes.....	12
Introduction.....	13
Partie I Contexte et problématique	14
1. Prise en charge des patients atteints de cancer sur le territoire Yvelines Sud.....	15
2. Préparation des médicaments anticancéreux injectables au CHV	16
2.1. Équipement et locaux.....	16
2.2. Personnel.....	17
2.3. Activité.....	18
2.4. Circuit de prise en charge des patients en HDJ et organisation de la préparation des anticancéreux.....	19
3. Extension de l'hôpital de jour et augmentation du nombre de lits d'hospitalisation : comment optimiser la productivité ?.....	22
Partie II La standardisation des doses : une solution pour optimiser la productivité ?	23
1. Mode de calcul actuel des posologies de chimiothérapies	24
1.1. Justification historique	24
1.2. Différentes formules de calcul de la Surface Corporelle.....	24
1.3. Remise en question des posologies en fonction de la Surface Corporelle	26
2. Principe de standardisation des doses (<i>Dose Banding</i>)	27
2.1. Principe du <i>Dose Banding</i>	27
2.2. Évaluation du <i>Dose Banding</i>	28
3. Principe de Dose Standard Arrondie (DSA).....	30
4. Principe de dose fixe : exemples du Torisel® et de l'Herceptin® sous-cutané.	31
4.1. Torisel®	31
4.2. Herceptin® sous-cutané.....	31

5. Intérêts et contraintes de la standardisation des doses au CHV	32
Partie III Étude de faisabilité au CHV	35
1. Méthodologie pour la recherche des molécules candidates.....	36
1.1. Recherche bibliographique.....	36
1.2. Questionnaire rédigé et diffusé aux autres hôpitaux : état des lieux du DB dans les autres URCC.....	36
1.3. Prise en compte de la stabilité et du coût.....	37
1.4. Étude au CHV	37
1.4.1. Étude de la fréquence des posologies pour chaque molécule	37
1.4.2. Ordre d'administration de la molécule dans les protocoles	38
1.4.3. Détermination des DSA.....	38
2. Résultats	39
2.1. Résultats du questionnaire	39
2.2. Résultats des stabilités et des coûts.....	41
2.3. Résultats de l'étude spécifique au CHV réalisée par la pharmacie	42
2.3.1. 5 FU	43
2.3.2. 5 FU diffuseurs portables.....	45
2.3.3. Carboplatine.....	47
2.3.4. Cyclophosphamide.....	49
2.3.5. Gemcitabine	51
2.3.6. Irinotécan	53
2.3.7. Oxaliplatine	55
2.3.8. Paclitaxel	57
2.3.9. Rituximab	59
3. Constitution d'un groupe de travail pour la mise en œuvre des DSA	61
Partie IV Mise en place au CHV	62
1. Phase 1 : premier mois d'essai.....	63
1.1. Résultats	63
1.1.1. 5 FU	64
1.1.2. 5 FU diffuseurs portables.....	65
1.1.3. Carboplatine.....	66
1.1.4. Cyclophosphamide.....	67

1.1.5. Gemcitabine	68
1.1.6. Irinotécan	69
1.1.7. Oxaliplatine	70
1.1.8. Paclitaxel	71
1.1.9. Rituximab	72
1.2. Choix des molécules traceuses.....	73
2. Phase 2 : juillet à septembre 2014	74
2.1. Rituximab.....	75
2.2. Oxaliplatine.....	76
2.3. Paclitaxel.....	77
2.4. Synthèse des résultats.....	78
2.5. Organisation	78
3. Synthèse et poursuite jusqu'à fin octobre 2014	80
4. Perspectives	82
Conclusion	85
Annexes	86
Bibliographie	99

Liste des abréviations

ARS	Agence Régionale de Santé
AUC	Area Under Curve (Aire Sous la Courbe ou ASC)
BPP	Bonnes Pratiques de Préparation
BPO	Bonnes Pratiques Organisationnelles
CHV	Centre Hospitalier de Versailles (Hôpital André Mignot)
DB	<i>Dose Banding</i>
DS	Dose Standardisée
DSA	Dose Standard Arrondie
ESPIC	Établissement de Santé Privé d'Intérêt Collectif
ETP	Équivalent Temps Plein
G5%	Glucose à 5%
GHS	Groupe Homogène de Séjour
HDJ	Hôpital de jour
HEPA	Filtre à Haute Efficacité Pour l'Air
IDE	Infirmière Diplômée d'Etat
IV	Intra-veineuse
LLC	Leucémie Lymphoïde Chronique
LNH	Lymphome Non Hodgkinien
MCO	Médecine Chirurgie Obstétrique
NaCl	Chlorure de Sodium à 0,9%
PPH	Préparateur en Pharmacie Hospitalière
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur

SC	Surface Corporelle
SC	Sous-cutanée
SSR	Soins de Suite et Réadaptation
T°C	Température
URCC	Unité de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques
ZAC	Zone à Atmosphère Contrôlée
5 FU	5 Fluoro-Uracile

Liste des tableaux

Tableau I : Calcul de la SC	25
Tableau II : Préparations à doses standards arrondies réalisées dans trois centres hospitalier ...	40
Tableau III : Stabilité et coût des molécules candidates	41
Tableau IV : Nombre de poches de 5 FU substituables par des Doses Standards Arrondies avec une variation de 5%	44
Tableau V : Nombre de diffuseurs de 5 FU substituables par des Doses Standards Arrondies avec une variation de 5%	46
Tableau VI : Nombre de poches de carboplatine substituables par des Doses Standards Arrondies avec une variation de 5%	48
Tableau VII : Nombre de poches de cyclophosphamide substituables par des Doses Standards Arrondies avec une variation de 5%	50
Tableau VIII : Nombre de poches de gemcitabine substituables par des Doses Standards Arrondies avec une variation de 5%	52
Tableau IX : Nombre de poches d'irinotécan substituables par des Doses Standards Arrondies avec une variation de 5%	54
Tableau X : Nombre de poches d'oxaliplatine substituables par des Doses Standards Arrondies avec une variation de 5%	56
Tableau XI : Nombre de poches de paclitaxel substituables par des Doses Standards Arrondies avec une variation de 5%	58
Tableau XII : Nombre de poches de rituximab substituables par des Doses Standards Arrondies avec une variation de 5%	60
Tableau XIII : Récapitulatif des décisions prises pour les molécules candidates lors de la réunion 2	74
Tableau XV : Prescriptions à DSA des molécules traceuses entre juillet et mi-septembre 2014 ...	78
Tableau XV : Nombre de chimiothérapies à DSA préparées en anticipé pour l'HDJ	81

Liste des figures

Figure 1 : Évolution du nombre de préparations de chimiothérapies au CHV	18
Figure 2 : Schématisation du circuit des chimiothérapies au CHV.....	20
Figure 3 : Délai moyen de prise en charge d'un patient en HDJ au CHV	21
Figure 4 : Représentation du concept de <i>Dose Banding</i>	28
Figure 5 : Répartition des préparations de bolus de 5 FU en 2013	43
Figure 6 : Répartition des préparations de diffuseurs de 5 FU en 2013	45
Figure 7 : Répartition des préparations de carboplatine en 2013	47
Figure 8 : Répartition des préparations de cyclophosphamide en 2013	49
Figure 9 : Répartition des préparations de gemcitabine en 2013	51
Figure 10 : Répartition des préparations d'irinotécan en 2013.....	53
Figure 11 : Répartition des préparations d'oxaliplatine en 2013	55
Figure 12 : Répartition des préparations de paclitaxel en 2013	57
Figure 13 : Répartition des préparations de rituximab en 2013.....	59
Figure 14 : Chronologie de la mise en place de la préparation anticipée nominative à DSA au CHV	61
Figure 15 : Répartition des préparations de bolus de 5 FU en juin 2014	64
Figure 16 : Répartition des préparations de diffuseurs de 5 FU en juin 2014	65
Figure 17 : Répartition des préparations de carboplatine en juin 2014	66
Figure 18 : Répartition des préparations de cyclophosphamide en juin 2014	67
Figure 19 : Répartition des préparations de gemcitabine en juin 2014	68
Figure 20 : Répartition des préparations d'irinotécan en juin 2014.....	69
Figure 21 : Répartition des préparations d'oxaliplatine en juin 2014	70
Figure 22 : Répartition des préparations de paclitaxel en juin 2014	71
Figure 23 : Répartition des préparations de rituximab en juin 2014.....	72

Figure 24 : Répartition des préparations de rituximab en juillet et août 2014	75
Figure 25 : Répartition des préparations d'oxaliplatine en juillet et août 2014.....	76
Figure 26 : Répartition des préparations de paclitaxel en juillet et août 2014	77
Figure 27 : Préparations à DSA réalisées à l'avance de juillet à octobre 2014	80
Figure 28 : Nombre de préparations à DSA réattribuées.....	80

Liste des annexes

Annexe 1 : Diversité des services de soin prescripteurs de chimiothérapies en 2014.....	87
Annexe 2 : Questionnaire de demande d'informations sur la pratique du DB	88
Annexe 3 : Feuille de validation de la chimiothérapie destinée aux IDE de l'HDJ	90
Annexe 4 : Proposition de doses arrondies, tableau destiné aux médecins – 1 ^{ère} version	93
Annexe 5 : Proposition de doses arrondies, tableau destiné aux médecins – 2 ^{ème} version ..	94
Annexe 6 : Procédure de réattribution et réétiquetage des préparations de chimiothérapie au CHV	95
Annexe 7 : BPO numéro 7 issue du Recueil de bonnes pratiques organisationnelles sur l'Optimisation des cures de chimiothérapies en Hôpital De Jour. Document édité par l'ARS Ile-de-France (Avril 2014).....	97
Annexe 8 : Communication affichée au congrès de l'APHIF 2014 (Association des Pharmaciens Hospitaliers d'Ile de France)	98

Introduction

La préparation des médicaments anticancéreux injectables est une des missions des Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) des établissements de santé. Elle est soumise à autorisation et doit respecter des conditions strictes d'hygiène et de sécurité, comme précisé dans les Bonnes Pratiques de Préparations (BPP) (1). Ces BPP définissent les règles qui assurent la qualité de la préparation finale ainsi que la sécurité du personnel et du patient.

En 2014, au Centre Hospitalier de Versailles (CHV), 1017 patients ont reçu des chimiothérapies, dont 604 au sein du service d'Hôpital De Jour (HDJ) d'onco-hématologie, appelé aussi Chimiothérapie Ambulatoire. La pharmacie a réalisé 15 057 préparations d'anticancéreux injectables au cours de cette année, dont 8 391 pour l'HDJ, soit plus de la moitié (56%) des préparations (Annexe 1). 1 250 préparations étaient quant à elles destinées au service de pneumologie hôpital de semaine.

L'HDJ permet aux patients de recevoir leur chimiothérapie à l'hôpital et de retourner le soir à leur domicile. Un projet d'ouverture d'HDJ commun de médecine est prévu pour 2016, permettant d'augmenter la capacité d'accueil en HDJ. Le personnel de la pharmacie a dû réfléchir aux solutions permettant de faire face à cette future augmentation de l'activité. La productivité doit être améliorée afin de satisfaire les demandes des services de soins.

Conjointement avec l'équipe de l'HDJ, la pharmacie du CHV a mené une réflexion sur la préparation de médicaments anticancéreux à Doses Standards Arrondies (DSA). Le principe est d'arrondir les posologies de certains anticancéreux injectables calculées avec la Surface Corporelle de chaque individu. Le but est de déterminer des intervalles standards respectant la dose initialement calculée plus ou moins 5%. Ces préparations pourront être réalisées à l'avance, ce qui apporte un important gain de temps entre le « OK Chimio » et l'administration de la chimiothérapie au patient.

Partie I

Contexte et problématique

1. Prise en charge des patients atteints de cancer sur le territoire Yvelines Sud

Au 1^{er} janvier 2014, avec 1 441 147 habitants soit 12% de la population d'Ile-de-France, le département des Yvelines est le plus peuplé de la grande couronne, le 4^{ème} département francilien après Paris, les Hauts-de-Seine et la Seine-Saint-Denis et le 8^{ème} de France.

Au plan hospitalier, le département, composé de deux infra-territoires géographiques, un nord et un sud, est bien couvert. L'offre en structures de soins y est quantitativement importante avec 52 établissements de santé dont 13 structures publiques, 8 Établissements de Santé Privé d'Intérêt Collectif (ESPIC) et 31 structures privées. Parmi ces établissements, 26 exercent une activité de Médecine Chirurgie Obstétrique (MCO) dont 11 possèdent un service d'urgence ; 31 ont une activité de Soins de Suite et Réadaptation (SSR), 8 offrent des soins en psychiatrie et 8 proposent une Unité de Soins en Longue Durée (USLD) soit un total de 73 implantations d'activités (2).

L'incidence des cancers augmente en raison du vieillissement de la population, du développement du dépistage et des comportements à risque. Malgré une mortalité qui diminue de 2% en moyenne chez l'homme et de 1% chez la femme depuis 1980 grâce à un meilleur dépistage et aux progrès médicaux, les cancers demeurent la première cause de mortalité globale et prématurée en Ile-de-France tant pour les hommes que pour les femmes avec 21 500 décès par an en moyenne (2).

Sur le territoire 78 sud, seuls 7 établissements sont autorisés par l'Agence Régionale de Santé (ARS) pour le traitement du cancer, dont le CHV (2).

Avec 235 séjours en soins intensifs d'hématologie en 2013, le CHV est un centre important pour les cancers hématologiques. Le CHV draine le bassin de vie du sud du département pour cette spécialité, dont il existe un gros besoin sur le territoire français. Les services du CHV sont universitaires.

2. Préparation des médicaments anticancéreux injectables au CHV

2.1. Équipement et locaux

L'URCC (Unité de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques) du centre hospitalier de Versailles est équipée d'une Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC). La pièce où sont préparées les chimiothérapies est en surpression d'environ 20 Pascals par rapport à l'extérieur, afin d'éviter les contaminations microbiologiques. L'air qui arrive dans la pièce est filtré par des filtres HEPA, c'est-à-dire à Haute Efficacité Pour l'Air. Dans cette pièce se trouvent deux isolateurs doubles postes du fabricant JCE Biotechnology ainsi que des armoires et des réfrigérateurs permettant de stocker les flacons de médicaments anticancéreux ainsi que le consommable nécessaire à l'activité.

Un bureau attenant à la ZAC permet la validation des prescriptions et produits finis par le pharmacien ou l'interne. Une pièce de réserve renferme le stock de consommables nécessaires à la préparation des chimiothérapies.

Les chimiothérapies sont préparées en isolateur stérile. L'objectif est double : assurer la stérilité des préparations mais également protéger le personnel manipulant les chimiothérapies. En effet il est maintenant reconnu que les produits cytotoxiques présentent des risques à long terme. L'étude de Falck (3) publiée en 1979 a en effet retrouvé un effet génotoxique chez le personnel manipulant (pharmaciens et infirmières). Les anticancéreux sont carcinogènes, mutagènes et reprotoxiques.

Les deux isolateurs sont actuellement utilisés alternativement pour la préparation des produits cytotoxiques (l'un est en attente un mois pendant que l'autre est en activité). Ils sont en surpression pour éviter la contamination microbiologique des préparations.

Les locaux sont soumis une fois par an à des contrôles microbiologiques et particulières garantissant le respect de la ZAC aux exigences des BPP (1). Notre ZAC correspond à la classe particulière ISO 7 selon la norme NF 14644-1 et à la classe bactériologique B 20.

Les contrôles de surface dans la ZAC sont effectués en 9 points (chariot, paillasse...) grâce à des géloses contact.

Des contrôles microbiologiques par géloses et écouvillons sont aussi effectués à l'intérieur des isolateurs toutes les semaines.

2.2. Personnel

L'équipe est composée de 4 Préparateurs en Pharmacie Hospitalière (PPH), de 1,5 Équivalent Temps Plein (ETP) pharmacien, d'un interne en pharmacie et d'une aide-soignante.

2.3. Activité

Le CHV est un centre hospitalier général réparti sur trois sites qui compte 762 lits et places, dont 512 en MCO. 45 837 séjours (MCO) ont été réalisés en 2014, ainsi que 74 697 passages aux urgences. Cette année a été marquée par une augmentation de 7% des séjours sans nuitée par apport à 2013. Plus de 2 700 personnels ETP travaillent sur l'ensemble des sites. Les spécialités de cancérologie prises en charge au CHV sont l'hématologie, la pédiatrie, la gynécologie, la pneumologie, la gastro-entérologie et l'ORL.

L'URCC est ouverte du lundi au vendredi de 8h30 à 18h00. Des préparations peuvent être réalisées par l'interne et le pharmacien d'astreinte le week-end et la nuit en cas d'urgence ou de stabilité non compatible avec une préparation anticipée.

En 2014, 15057 préparations d'anticancéreux injectables ont été réalisées. 985 patients ont reçu des chimiothérapies, dont 569 au sein de l'HDJ. Le nombre de préparations réalisées au sein de l'URCC augmente constamment depuis l'ouverture de l'unité en 1992 (cf figure 1). Sur les cinq dernières années a été observée une progression annuelle de l'activité de l'HDJ de 10%. Une importante augmentation aura lieu en 2016 lorsque les travaux d'agrandissement seront achevés.

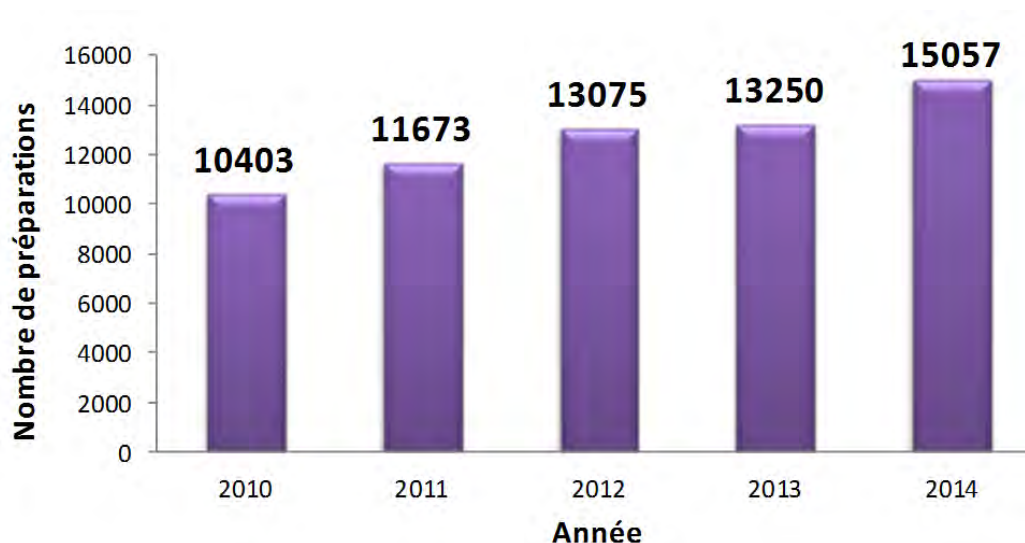


Figure 1 : Évolution du nombre de préparations de chimiothérapies au CHV

2.4. Circuit de prise en charge des patients en HDJ et organisation de la préparation des anticancéreux

Le service de chimiothérapie ambulatoire accueille des patients pour l'administration de leur traitement en hôpital de jour. La prise en charge en ambulatoire est réalisée en fauteuil ou en lit. Cette organisation permet aux patients de conserver leurs habitudes, voire une vie professionnelle. Les coûts pour la société sont également diminués par rapport à une hospitalisation complète.

24 à 48 heures avant leur rendez-vous à l'HDJ du CHV, les patients réalisent un bilan sanguin en ville. Le laboratoire d'analyses médicales faxe le résultat à l'hôpital. Ainsi, si le bilan est correct, le médecin donne le « OK Chimio » sur le logiciel Chimio® la veille de la venue du malade. Ce logiciel est édité par Computer Engineering. Son accès est personnel et sécurisé.

À son arrivée, le patient est d'abord interrogé par une Infirmière Diplômée d'État (IDE) qui remplit une grille avec plusieurs items portant d'une part sur son état clinique et d'autre part sur le déroulement de l'intercure (Annexe 2).

Si l'IDE considère que le patient ne présente pas de contre-indication à l'administration de sa chimiothérapie et si le « OK Chimio » a été donné par le médecin sur le logiciel, elle envoie un fax à l'URCC pour déclencher la préparation des anticancéreux injectables. Cela permet un gain de temps important car le « OK préparation » est donné avant l'examen clinique effectué par le médecin.

Juste avant l'administration, le médecin reconfirme celle-ci après avoir examiné le patient, alors que la chimiothérapie a déjà été préparée par la pharmacie. Cela permet de confirmer une dernière fois que le patient est bien en état de recevoir son traitement.

Si le patient se présente sans aucun bilan réalisé, ou si le médecin souhaite le refaire, les IDE doivent prélever les patients afin que le bilan sanguin soit réalisé au CHV. Cela retarde le « OK Chimio ». Parfois, d'autres examens (imagerie par exemple) sont demandés avant de donner l'accord pour la préparation des chimiothérapies.

Au CHV, les patients arrivent à l'HDJ le matin, ou en début d'après-midi en fonction du rendez-vous qui leur a été donné.

Aucune chimiothérapie n'est préparée à l'avance pour les patients de l'HDJ. Cela évite que des préparations ne soient pas administrées, si le patient ne se présente pas à l'hôpital ou s'il n'est pas en état de recevoir son traitement. Le délai d'attente d'une préparation est fixé à une heure.

Cependant, pour les molécules administrées en ambulatoire sur plusieurs jours consécutifs, l'URCC fabrique les préparations la veille. C'est le cas par exemple de la bendamustine administrée à J1 et J2, et du trioxyde d'arsenic administré sur cinq jours consécutifs.

Le circuit des chimiothérapies, de la demande à l'administration au patient, est schématisé sur la figure ci-après.

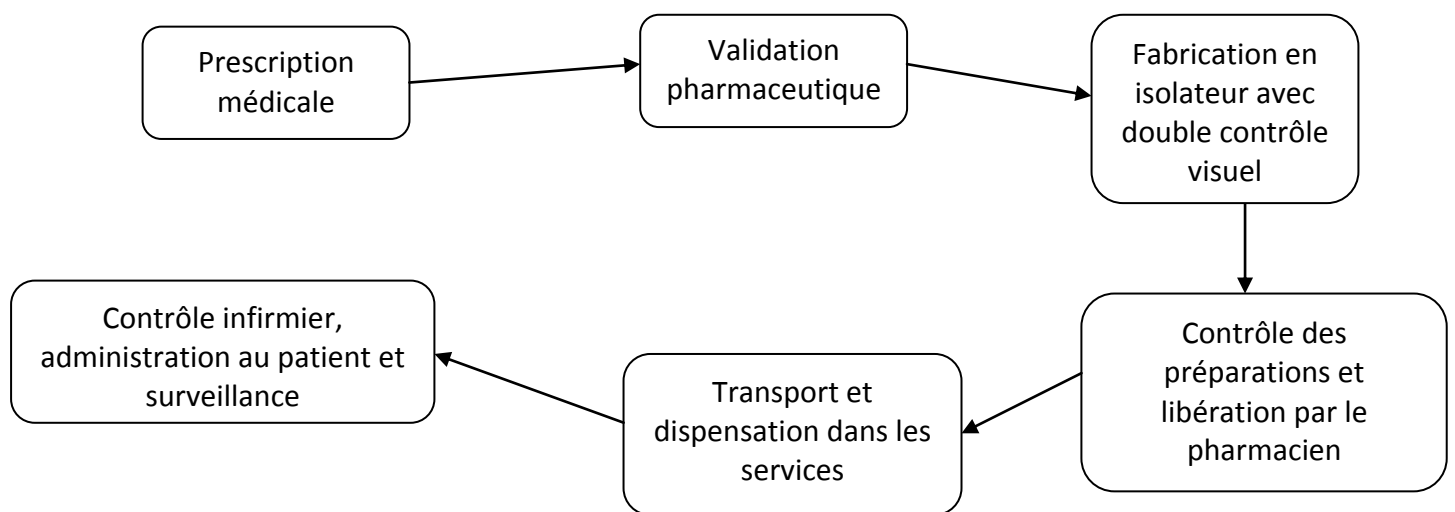


Figure 2 : Schématisation du circuit des chimiothérapies au CHV

À la fin de l'année 2014, une démarche d'amélioration de la prise en charge des patients en HDJ est effectuée, avec l'aide d'un prestataire extérieur.

Les résultats de l'étude montrent que la durée moyenne de prise en charge d'un patient au sein de l'HDJ est de 5h37 (Figure 3). Les deux étapes critiques mises en évidence sont le temps d'attente du patient de son arrivée au « OK Chimio » et le début de l'administration de la chimiothérapie par rapport à son arrivée dans le service.

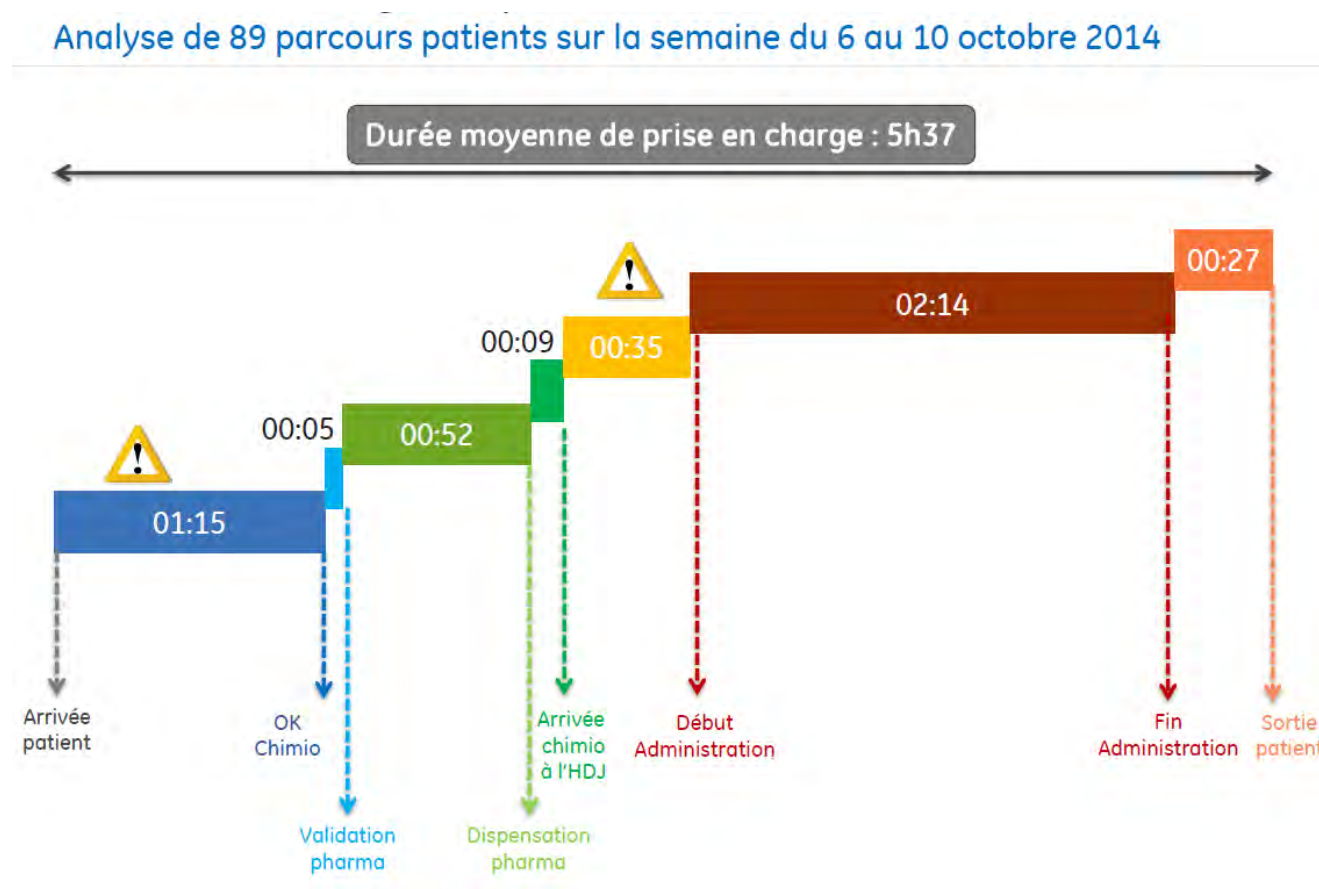


Figure 3 : Délai moyen de prise en charge d'un patient en HDJ au CHV

3. Extension de l'hôpital de jour et augmentation du nombre de lits d'hospitalisation : comment optimiser la productivité ?

Actuellement la capacité d'accueil de l'HDJ de chimiothérapie est de 15 places (6 lits et 9 fauteuils). En 2014, 21 patients ont été accueillis en moyenne chaque jour au sein de l'HDJ de chimiothérapie. Des travaux d'agrandissement de l'hôpital sont en cours. L'HDJ de chimiothérapie sera déplacé et sa capacité d'accueil passera en 2016 à 32 places (6 lits et 26 fauteuils). Des places seront réservées à l'HDJ de gastro-entérologie, de pneumologie et de médecine. Le tout sera regroupé en un grand HDJ commun.

Parallèlement à la création de nouveaux locaux pour l'HDJ commun, les services d'hospitalisation vont s'agrandir. Une augmentation de l'activité ambulatoire et d'hospitalisation est donc attendue pour 2016, difficile à estimer pour le moment.

Cette augmentation d'activité, particulièrement pour l'HDJ, oblige à revoir notre organisation afin de ne pas allonger le temps d'attente des patients. En raison des restrictions budgétaires actuelles au sein des établissements de santé, le recrutement d'un ou plusieurs PPH supplémentaires est problématique. Il faut donc rechercher des solutions autres que de fabriquer plus de préparations d'anticancéreux en même temps.

Les premières solutions envisagées sont la préparation anticipée nominative de chimiothérapies à dose standard arrondie et la préparation en *Dose Banding*.

Partie II

**La standardisation des doses : une solution
pour optimiser la productivité ?**

1. Mode de calcul actuel des posologies de chimiothérapies

1.1. Justification historique

Les doses de chimiothérapies sont majoritairement calculées en fonction de la Surface Corporelle (SC) qui est la surface externe de la peau recouvrant le corps.

Donald Pinkel, onco-pédiatre américain, décrit en 1958 la justification de l'utilisation de la SC en tant que critère de dose pour la chimiothérapie anticancéreuse (4). Il relève dans son étude la posologie de quatre molécules anticancéreuses (le méthotrexate, la méchloréthamine, l'actinomycine D et le triéthylèthiophosphoramide (TSPA)) en fonction du poids et de la SC d'animaux de laboratoire et d'humains (adultes et enfants). Les résultats montrent que les doses reçues de ces composés sont plus corrélées à la SC qu'au poids.

Depuis cette étude, les posologies de la majorité des molécules anticancéreuses testées lors des essais précliniques et cliniques le sont en fonction de la SC des sujets. Le calcul des doses de chimiothérapies anticancéreuses est donc effectué en fonction de la SC.

1.2. Différentes formules de calcul de la Surface Corporelle

Différentes formules ont été publiées au cours du temps afin d'estimer la SC. Dans les formules ci-après (Tableau I), S est la Surface Corporelle en m^2 , L la taille en cm et M la masse en kg.

Nom	Formule
Formule de Mosteller (5)	$S = \sqrt{\frac{L \times M}{3600}}$
Formule de Dubois (6) (7)	$S = 0,007184 \times L^{0,725} \times M^{0,425}$
Formule de Gehan-George (8)	$S = 0,0235 \times L^{0,42246} \times M^{0,51456}$
Formule de Haycock (9)	$S = 0,024265 \times L^{0,3964} \times M^{0,5378}$
Formule de Boyd (10)	$S = 0,0332965 \times L^{0,3} \times M^{0,6157 - 0,00816474 \ln M}$
Formule de Schlich (11)	$S = \begin{cases} 0,000975482 \times L^{1,08} \times M^{0,46} & (\text{♀}) \\ 0,000579479 \times L^{1,24} \times M^{0,38} & (\text{♂}) \end{cases}$
Formule de Fujimoto (12)	$S = 0,008883 \times L^{0,663} \times M^{0,444}$
Formule de Takahira (12)	$S = 0,007241 \times L^{0,725} \times M^{0,425}$

Tableau I : Calcul de la SC

La formule la plus couramment utilisée est la formule de Dubois (6) (7). C'est d'ailleurs cette formule qui est exploitée par le logiciel Chimio® du CHV.

La formule de Mosteller (5) est simple et est également beaucoup utilisée.

Pour le calcul de la SC des enfants, les formules de Mosteller (5) et de Haycock (9) sont très souvent employées.

Récemment, une formule fondée sur le poids et qui ne comprend pas de racine carrée est validée dans un groupe pédiatrique, ce qui la rend plus facile à manier. Cette formule est $(4M+7)/(90+M)$ (13).

En 2005, la valeur moyenne de la Surface Corporelle est de 1,79 m² pour 3613 patients cancéreux adultes au Royaume-Uni. Chez l'homme, cette valeur se situe à près de 1,91 m² et 1,71 m² chez la femme (14).

1.3. Remise en question des posologies en fonction de la Surface Corporelle

Depuis presque 20 ans, de nombreuses publications remettent en question le mode de calcul des doses d'anticancéreux en fonction de la Surface Corporelle.

P. Canal (15) évoque les publications de Dodds, Twelves, Gurney *et al.* concernant l'épirubicine qui concluent à l'absence de relation entre paramètres pharmacocinétiques (clairance d'élimination) et SC. Selon lui, le fait de prescrire une dose non ajustée à la SC n'augmente ni la variabilité des concentrations plasmatiques, ni celle de la pharmacodynamie (toxicité hématologique) du produit. Il ajoute même que « la prescription par mètre carré de Surface Corporelle donne à l'oncologue l'illusion d'adapter la posologie pour chaque patient et une fausse sensation de sécurité. L'utilisation de la SC est fondée sur le postulat que la taille et l'activité des organes sont dépendantes du poids et de la taille des individus. La SC n'est d'ailleurs pas mesurée, mais simplement estimée mathématiquement à partir du poids et de la taille selon un abaque établi en 1916 à partir de 9 individus. Le calcul de la SC, quoique effectué de manière routinière, peut être entaché d'erreurs dont les conséquences peuvent être graves pour le patient. »

Une étude de Loos et ses collaborateurs publiée en 2006 (16) s'interroge sur les limites à apporter aux calculs de posologies en fonction de la SC. Ces auteurs hollandais prennent pour exemple le cisplatine. Leur conclusion est d'utiliser des doses fixes sur les bases suivantes : SC inférieure à 1,65 m², SC comprise entre 1,66 et 2,04 m² et SC supérieure à 2,05 m².

De nombreuses autres publications abondent dans ce sens.

2. Principe de standardisation des doses (*Dose Banding*)

Le concept de *Dose Banding* (DB) est un concept anglo-saxon qui consiste à remplacer les doses fréquemment calculées par des Doses Standardisées (DS). À partir des SC, regroupées par intervalles fixes (ou *band*), la dose prescrite correspond à une dose unique standard qui correspond en général au centre de la *band* des SC. Avec le DB, la préparation n'est plus fabriquée extemporanément pour un unique patient donné mais est réalisée à l'avance en lots d'une dose précise. Une poche « mère » est fabriquée et répartie dans plusieurs poches « filles ». La chimiothérapie est prête avant l'arrivée du patient à l'hôpital dans le cas de la chimiothérapie ambulatoire. Les préparations ne sont pas nominatives, ce sont des préparations hospitalières.

2.1. Principe du *Dose Banding*

De nombreuses études sont publiées sur le sujet, la plupart en Grande Bretagne.

En 1998, J.P. Baker (17) est l'un des premiers à réaliser une étude de faisabilité sur le concept de *Dose Banding*. Son audit porte sur la standardisation des doses du cyclophosphamide, du méthotrexate et du 5 FU. La conclusion retrouve une amélioration des délais d'attente des patients, une réduction du gaspillage des médicaments et donc des économies.

En 2001 R.J. Plumridge (18) définit le concept de DB comme « un système dans lequel, suite à un accord entre les prescripteurs et les pharmaciens, les doses de médicaments cytotoxiques par voie intra-veineuse (IV) calculées sur une base individuelle à l'aide des SC sont arrondies vers le haut ou vers le bas à des doses standards prédéterminées. La variation maximale de l'ajustement entre la dose calculée et les doses standardisées est de 5% ou même moins. Une gamme de seringues pré-remplies ou des poches sont fabriquées par le personnel de la pharmacie ou achetées auprès des industriels, en vue d'administrer ces doses standards. »

Des études cliniques ont été menées suite à certaines réticences de la part d'oncologues et de pharmaciens quant au DB. C'est ainsi que le choix des doses a été fait de telle sorte que, sur une gamme de quelques seringues, la dose délivrée ne diffère pas de plus ou moins 5% de la dose prescrite et calculée en fonction de la SC du patient. (19) (20)

Cela signifie que si l'on prépare une dose x , on couvrira l'intervalle de prescription $[x-5\%x ; x+5\%x]$.

Cet intervalle peut être schématisé comme suit :

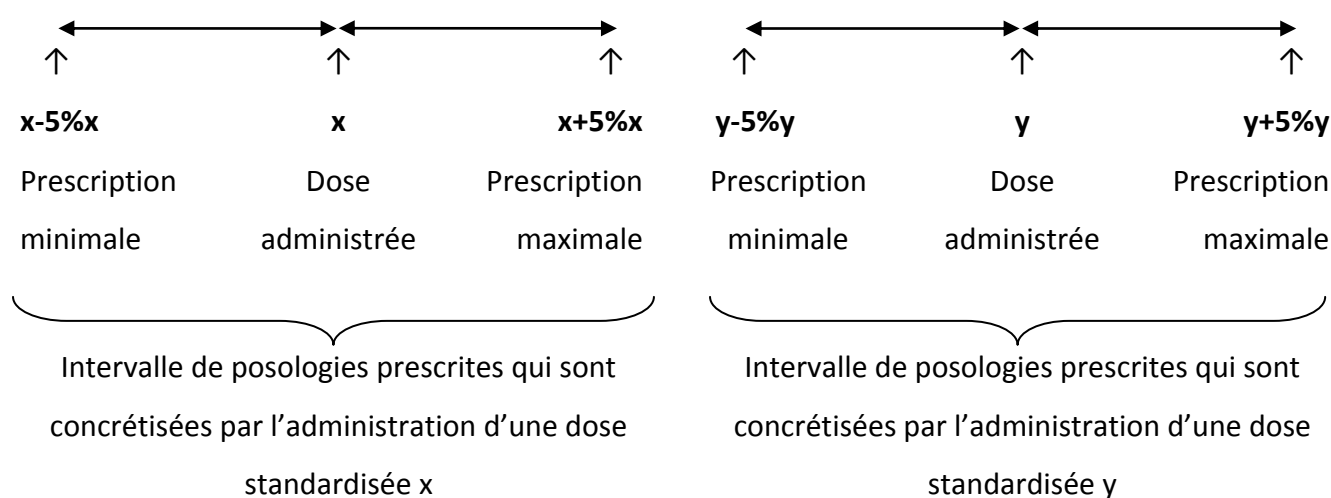


Figure 4 : Représentation du concept de *Dose Banding*

2.2. Évaluation du *Dose Banding*

L'étude d'E. Chatelut et ses collaborateurs (21) compare, en fonction de critères pharmacocinétiques, les méthodes de calculs individuels des doses en fonction de la SC et les doses standardisées par DB. En utilisant les valeurs des clairances individuelles de six médicaments (le cisplatine, le docétaxel, le paclitaxel, la doxorubicine, l'irinotécan et le topotécan) de 1012 patients cancéreux adultes, les aires sous la courbe (AUC pour *Area Under Curve*) correspondant à trois méthodes de détermination de la dose administrée (calcul de la dose en fonction de la SC, DB et dose fixe) sont comparés avec une AUC cible

pour chaque médicament. La dose fixe est calculée en multipliant la dose du protocole par la valeur moyenne de la SC de la population.

Les principaux résultats de l'étude sont les suivants :

- Comparaison de la variation de l'AUC selon la dose calculée avec la SC ou le DB : pas de différence significative :

Pour les six médicaments, le pourcentage de variation de la dose individuelle obtenue avec le DB par rapport au calcul en fonction de la SC varie entre -14% et +22 %, et la distribution des valeurs d'AUC était très similaire avec les deux méthodes de détermination de doses. En termes d'atteinte de l'AUC cible, il n'y a pas de différence significative entre le DB et l'adaptation à la SC.

- Comparaison de la variation de l'AUC selon la dose calculée avec le SC ou avec la dose fixe : la précision est significativement meilleure avec l'adaptation à la SC par rapport à la dose fixe pour quatre des six molécules étudiées (cisplatine, docétaxel, paclitaxel et topotécan). Il n'y a pas de différence statistiquement significative pour la doxorubicine et l'irinotécan.

La conclusion de cette étude est que pour les médicaments étudiés, la mise en œuvre du DB peut être envisagée car il n'implique aucune différence significative de l'AUC par rapport à l'adaptation à la SC, contrairement à la dose fixe.

Pour rappel, en pharmacocinétique, on utilise l'Aire Sous la Courbe (ASC ou AUC, pour l'anglais *Area Under Curve*) d'un graphique représentant la concentration plasmatique d'un médicament en fonction du temps. Mathématiquement, l'aire sous la courbe de la concentration d'un agent au cours du temps est une mesure de l'intégrale des concentrations instantanées pendant un intervalle de temps, et a pour dimension : (masse/volume) × temps. L'AUC est habituellement donnée pour l'intervalle de temps théorique allant de zéro à l'infini, mais d'autres intervalles de temps sont parfois utilisés avec la notation $AUC(t_1, t_2)$ où t_1 et t_2 représentent les deux bornes de l'intervalle. Concrètement, les concentrations plasmatiques d'un principe actif ne peuvent pas être mesurées "à l'infini" pour un patient, aussi différentes approches mathématiques permettent, à partir d'un nombre limité de mesures de concentration, d'extrapoler la valeur de l'AUC sur un temps infini.

3. Principe de Dose Standard Arrondie (DSA)

Le concept de Dose Standard Arrondie ou DSA dérive du modèle de *Dose Banding* : il permet la substitution de la dose calculée selon la Surface Corporelle par une DSA et préparée nominativement à l'avance, avec un arrondi à ± 5 à 10% de la dose calculée (détermination d'« intervalles standards » de doses incluant une DSA). Ces DSA sont préparées à l'avance au vu d'une validation anticipée du protocole de chimiothérapie par le médecin. Ce sont des préparations nominatives, donc des préparations magistrales.

L'avantage de préparer uniquement 4 ou 5 dosages d'une même molécule est de faciliter la réattribution. La préparation nominative peut être réattribuée à un autre patient. Au moment de la réattribution les préparations n'ont plus de statut.

Le concept de préparations anticipées nominatives d'anticancéreux à DSA a été envisagé au CHV pour trois raisons : volonté d'optimiser la qualité de la prise en charge des patients par réduction du délai d'attente entre le « OK chimio » et l'administration, de lisser l'activité croissante au sein de l'URCC et de réattribuer plus aisément les poches non administrées.

L'objectif de notre étude est d'évaluer, après une étude préalable de la bibliographie, la faisabilité de cette pratique dans notre établissement en déterminant, en collaboration avec l'équipe médicale, des DSA pour chacune des molécules éligibles à la standardisation.

Les intérêts du DB et du DSA sont donc :

- travailler de manière anticipée en évitant les à-coups de production, et permettre une meilleure organisation à la pharmacie
- diminuer l'attente du patient
- faciliter le contrôle des préparations
- réattribuer plus facilement les préparations non administrées
- réaliser des économies

4. Principe de dose fixe : exemples du Torisel® et de l'Herceptin® sous-cutané.

Le principe de la dose fixe consiste à déterminer au cours des essais cliniques une dose unique d'anticancéreux qui sera administrée à tous les patients, quel que soit leur poids ou leur SC.

4.1. Torisel®

Le temsirolimus est commercialisé sous le nom de Torisel®.

Il est indiqué dans le carcinome rénal à la dose fixe de 25 mg par semaine.

Dans le lymphome des cellules du manteau il est utilisé à une dose de charge de 175 mg une fois par semaine pendant trois semaines suivi par des doses hebdomadaires de 75 mg. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire que ce soit en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Les études ont été réalisées à dose fixe, il n'y a pas d'adaptation de posologie en fonction du poids ni de la SC. Le temsirolimus est administré sur une durée qui varie de 30 à 60 minutes.

4.2. Herceptin® sous-cutané

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal commercialisé par le laboratoire Roche sous le nom commercial d'Herceptin®, indiqué dans le traitement du cancer du sein précoce ou métastatique HER2 positif. Il était jusqu'à peu disponible uniquement en injection intraveineuse, selon un protocole débutant par une dose de charge de 8mg/kg puis un entretien à 6mg/kg. Une nouvelle présentation est disponible sur le marché en administration sous-cutanée (600 mg/5mL).

L'étude de phase III HannaH (22) a étudié l'utilisation de l'Herceptin® par voie SC :

- La pharmacocinétique du trastuzumab est comparable entre la voie IV et SC. L'AUC avant le cycle 8 est identique avec les deux voies d'administration.
- Pour le cancer du sein : l'efficacité est identique pour les voies IV et SC.
- Le délai d'obtention d'une réponse est également identique.
- Il n'y a pas de relation entre le poids des patientes et la concentration sanguine de trastuzumab.

5. Intérêts et contraintes de la standardisation des doses au CHV

Comme évoqué précédemment, la capacité du service de chimiothérapie ambulatoire (HDJ) va doubler d'ici à 2016. D'importants travaux ont commencé dans l'hôpital dès 2013. Le service d'HDJ sera déplacé dans de nouveaux locaux, et les services de cancérologie s'agrandiront en profitant des chambres laissées vides par l'HDJ.

Dans l'objectif d'une maîtrise des dépenses, l'équipe pharmaceutique du CHV a voulu rechercher des solutions pour améliorer son organisation et permettre d'augmenter sa capacité de production, et ainsi pouvoir absorber une augmentation d'activité.

La méthode du DB est difficilement applicable à tous les anticancéreux en routine. C'est pourquoi nous avons choisi d'étudier la faisabilité, pour des molécules adaptées aux pratiques du CHV, de cette approche en utilisant la préparation de DSA, méthode dérivée du DB.

Le principe des DSA est un arrondi à plus ou moins 5% de la dose calculée avec ciblage sur des doses arrondies, fixes et en nombre limité. Les doses sont préparées nominativement à l'avance et avec un volume facile à prélever et au mieux adapté au flaconnage.

Différents prérequis sont nécessaires pour le choix des molécules :

- Le premier critère pour le choix des molécules candidates à la préparation à DSA est la stabilité physico-chimique de la molécule. Toutes les préparations dont la stabilité est inférieure à 14 jours ont été exclues de notre étude.
- Le deuxième critère est la fréquence d'utilisation de la molécule, qui doit être suffisamment importante.
- Le troisième critère est l'existence d'une ou plusieurs posologies plus fréquemment utilisées que les autres, c'est-à-dire la répétitivité des doses prescrites.
- Le faible coût est un bon argument pour proposer une molécule à la standardisation, afin de limiter les pertes en cas de péremption des préparations, bien que des molécules onéreuses aient quand même été étudiées. Nous avons donc calculé le coût en cas de destruction de la poche.

Dans la démarche menée par l'équipe du CHV, le concept de préparation anticipée, qui est le but recherché, s'associe à celui de standardisation des doses. En effet, dans le cadre de préparations magistrales, l'arrondi des doses a pour principal intérêt de faciliter une éventuelle réattribution, ce qui n'est utile qu'en cas de préparation anticipée. En effet, si le « OK Chimio » est donné le jour de la venue du patient, il est certain que ce dernier pourra recevoir sa chimiothérapie et il n'y a donc pas d'intérêt à prescrire à DSA. Le concept de DSA est donc associé à la possibilité de réattribution et il est complémentaire à la préparation anticipée. Le but est d'arriver à concilier les trois notions.

Le principal avantage de la préparation anticipée nominative est la réduction du temps d'attente du patient avant l'injection de sa chimiothérapie, pour une meilleure prise en charge globale.

La préparation à l'avance à DSA permet de lisser et fluidifier l'activité au niveau de la pharmacie. L'équipe de l'URCC pourra ainsi faire face à l'augmentation de la production.

La gestion des reliquats est simplifiée, surtout pour les produits facturés en sus des Groupes Homogènes de Séjour (GHS).

Enfin, une économie peut être réalisée en évitant de jeter des reliquats.

Les contraintes sont la perte financière en cas de non réattribution de la préparation.

De plus cette nouvelle organisation demande un changement d'organisation. En effet, les médecins doivent donner le « OK Chimio » la veille suffisamment tôt pour que les préparations puissent être réalisées à l'avance.

Partie III

Étude de faisabilité au CHV

1. Méthodologie pour la recherche des molécules candidates

1.1. Recherche bibliographique

Les recherches bibliographiques ont permis de constater que de nombreuses molécules anticancéreuses injectables ont déjà fait l'objet d'études de DB. Le principe actif le plus fréquemment retrouvé dans les études est le 5 FU (18) (19) (20) (23) (24).

La deuxième molécule la plus étudiée est le rituximab (25) (26) (27) (28).

On peut également citer la gemcitabine (29), le carboplatine (30) (31), ainsi que le cyclophosphamide, la doxorubicine, l'épirubicine, le méthotrexate et la vincristine (20).

L'étude de LM Dinne et ses collaborateurs (28) évoque la standardisation des doses de gemcitabine dans un hôpital danois et conclut à la nécessité de trois doses standards : 1600 mg, 1800 mg et 2000mg. Pour des raisons microbiologiques, les auteurs ont fixé la stabilité de la gemcitabine à 14 jours au lieu des 27 jours décrits dans la littérature.

1.2. Questionnaire rédigé et diffusé aux autres hôpitaux : état des lieux du DB dans les autres URCC

Un questionnaire a été rédigé grâce à l'application Google Forms. Il a ensuite été diffusé à plusieurs collègues pharmaciens hospitaliers dans toute la France. L'objectif de ce questionnaire était notamment d'évaluer la proportion de PUI réalisant le DB ou la préparation anticipée des chimiothérapies (Annexe 3). Une information sur les molécules concernées et les doses préparées était également attendue.

1.3. Prise en compte de la stabilité et du coût

Les données de stabilité des molécules une fois diluées ont été recherchées sur le site internet Stabilis®. Géré par l'association Infostab, Stabilis® a vocation à publier une base de données internationale (24 langues à ce jour) concernant la stabilité et la compatibilité des médicaments (principalement injectables).

En complément, les laboratoires commercialisant les produits ont été contactés.

L'étude de coût a été menée sur les données de l'année 2013, grâce au logiciel Pharma® utilisé au CHV. Seuls les coûts des molécules ont été inclus dans l'étude. Une estimation a été réalisée en calculant les doses de chaque molécule d'anticancéreux utilisées pour la préparation des poches. Les reliquats (la quantité de produit non utilisée restant dans le flacon) qui sont jetés à la fin de leur durée de stabilité n'ont pas été inclus dans le calcul.

Les poches de Chlorure de Sodium 0,9 % (NaCl) ou Glucose 5% (G5%) ainsi que les tubulures et différents consommables n'ont pas été pris en compte.

1.4. Étude au CHV

1.4.1. Étude de la fréquence des posologies pour chaque molécule

Pour chaque molécule étudiée, les posologies prescrites sur l'année 2011, 2012 et 2013 ont été extraites grâce au logiciel Chimio®. Des histogrammes ont été réalisés, permettant de définir les posologies les plus prescrites. Sur les trois années, il y a eu peu d'évolution dans la répartition des posologies prescrites.

1.4.2. Ordre d'administration de la molécule dans les protocoles

L'ordre d'administration de la molécule au sein du protocole a également été étudié. Ainsi la molécule administrée en premier est plus intéressante à être préparée à l'avance que la dernière. Par exemple pour le protocole FOLFOX, l'oxaliplatine est administré le premier. De plus, il peut être administré sur 4 heures, d'où le gain de temps si la poche monte dans le service dès le « OK chimio ».

1.4.3. Détermination des DSA

Huit molécules ont été sélectionnées sur les critères de stabilité, de fréquence de prescription et de répétabilité des posologies. Il s'agit du 5 FU, du rituximab, de l'oxaliplatine, la gemcitabine, le paclitaxel, le carboplatine, l'irinotécan et le cyclophosphamide. Pour chaque molécule, nous avons étudié la répartition des doses prescrites par analyse rétrospective des données de l'année 2013 extraites du logiciel Chimio®. Après observation de cette répartition, nous avons proposé 4 à 5 DSA permettant de couvrir au moins 60% de la production annuelle. Les DSA initialement proposées ont été ajustées pour que le volume correspondant soit facile à prélever et au mieux adapté au flaconnage (volume entier à privilégier) afin d'optimiser la qualité de la préparation. Dans un second temps, les intervalles de doses calculés ont été ajustés pour obtenir des intervalles sans chevauchement et adaptés aux posologies prescrites. Lors de l'ajustement des intervalles, un maximum de variation toléré entre la DSA et la dose calculée selon la SC a été fixé à 10% par l'équipe médicale et pharmaceutique.

Peu d'études sont disponibles sur la valeur de l'arrondi, mais la plupart des publications fixent habituellement de façon arbitraire un écart à $\pm 5\%$ (19) (32) (33) (34) (35) (36) (37).

2. Résultats

2.1. Résultats du questionnaire

L'envoi du questionnaire a permis d'obtenir 21 réponses sur 55 demandes.

- Les résultats du questionnaire montrent que sur les 5 CHU, 8 hôpitaux publics et CHR, et les 8 cliniques privées ou ESPIC répondants, tous disposent d'une unité de reconstitution centralisée.
- 17 d'entre eux utilisent le logiciel Chimio®, les 4 autres utilisent Oncobaze® ou Parvis®.
- Les répondants fabriquent entre 2000 et 65000 poches de chimiothérapie par an.
- 16 centres réalisent leurs préparations en isolateur et 5 sous hotte à flux laminaire.
- Trois hôpitaux réalisent des préparations à l'avance à dose arrondie : Saint Louis AP-HP et l'institut Curie, tous les deux situés à Paris, et l'hôpital de Poissy-Saint Germain (Yvelines).

Le tableau ci-après présente les molécules aux doses standardisées dans ces trois hôpitaux.

	Saint Louis AP-HP	Poissy / Saint Germain en Laye	Institut Curie
5 FU	4 doses	600, 700, 800 mg	5 doses
5 FU diffuseurs	5 doses	3600, 4200, 4800 mg	
Carboplatine		600 mg	
Cyclophosphamide	1000 et 1200 mg	800, 1000, 1200 mg	5 doses
Docetaxel	120, 140, 160, 180 mg	140, 170 mg	5 doses
Epirubicine	NC		tous les 10 mg
Gemcitabine	1400, 1600, 1800, 2000, 2200 mg	1600, 1900 mg	1 dose
Irinotécan		240, 260, 280, 300 mg	
Oxaliplatine		NC	
Paclitaxel	NC	120, 140, 160 mg	5 doses
Rituximab	600, 700, 800 mg		
Trastuzumab	NC		4 doses
Vinorelbine	NC		4 doses

NC : Non Communiqué

Tableau II : Préparations à Doses Standards Arrondies réalisées dans trois centres hospitaliers

- L'institut Curie utilise un dispositif de répartition automatisée.
- Le contrôle analytique est réalisé par 9 centres, soit plus du tiers des répondants.
8 centres pratiquent un contrôle analytique libératoire, et un centre en post libératoire.
- Enfin indépendamment de la standardisation des doses, 12 centres répartis sur toute la France réalisent la préparation anticipée pour les patients d'hôpital de jour à J-1 : 5 CHU, 4 CH intercommunaux, l'institut Curie et 2 cliniques privées.

2.2. Résultats des stabilités et des coûts

La recherche des différentes stabilités et du coût estimé permet de mettre en exergue plusieurs molécules candidates à la préparation anticipée. Celles-ci sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Molécules	Nombre de préparations en 2013	Coût total estimé	Stabilité
Cyclophosphamide	666	19 117 €	28 jours à 2-8°C dans NaCl 4 mg/mL (38) ou 7 jours à T°C ambiante dans NaCl 0,25 mg/mL ou G5% 6,4 mg/mL (42)
Gemcitabine	404	6 715 €	86 jours à T°C ambiante dans NaCl 0,1 à 10 mg/mL (43) ou 35 jours à 2-8°C dans G5% 0,1 à 25 mg/mL (14 jours à T°C ambiante) (41)
Irinotécan	141	1 845 €	28 jours à T°C ambiante dans NaCl ou G5% 0,8 à 2,8 mg/mL (42)
Paclitaxel	615	8 344 €	28 jours à 2-8°C dans G5% 0,3 mg/mL, 18 jours à 2-8°C dans NaCl 0,75 mg/mL (43)
Oxaliplatine	336	3 540 €	14 jours à T°C ambiante dans G5% 0,1 à 1,2 mg/mL (42)
Carboplatine	569	14 225 €	30 jours à T° ambiante dans G5% 3,2 mg/mL, abri de la lumière (44)
5-Fluorouracile	334	154 €	28 jours à T°C ambiante dans NaCl ou G5% 0,5 à 10 mg/mL (42)
5-Fluorouracile diffuseur	233	5756€ (diffuseur inclus)	28 jours à T°C ambiante dans NaCl ou G5% 0,5 à 10 mg/mL (42)
Rituximab	856	1 553 764 €	180 jours à 4°C dans NaCl 1mg/mL (27) (28)

Tableau III : Stabilité et coût des molécules candidates

2.3. Résultats de l'étude spécifique au CHV réalisée par la pharmacie

Les données des années 2011, 2012 et 2013 ont été extraites grâce au logiciel Chimio® en prenant les données de tout l'établissement. Celles-ci sont sensiblement identiques d'année en année. Pour cette raison, seules les données de 2013 sont présentées à travers les histogrammes qui suivent.

Les tableaux présentant le nombre de poches de chaque molécule substituables par des doses standards arrondies avec une variation de 5% se composent de trois ensembles de colonnes :

- Le premier ensemble de colonnes, « Doses Standardisées proposées », présente la DSA proposée ainsi que le volume de solution à prélever lors de la préparation de la poche ou du diffuseur.
- Le deuxième ensemble de colonnes, « Intervalle à $\pm 5\%$ », présente l'intervalle qui encadre chaque DSA à $\pm 5\%$ puis le nombre de préparations incluses dans chaque intervalle, avec entre parenthèses la proportion qu'elles représentent par rapport au nombre total de préparations. Lorsque deux intervalles se chevauchent, les préparations incluses dans l'intersection des deux intervalles n'ont été comptabilisées qu'une seule fois.
- Le troisième ensemble de colonnes, « Ajustement des intervalles de doses », présente d'abord l'intervalle de doses ajusté afin d'inclure le plus grand nombre de posologies tout en limitant l'écart par rapport à la DSA et en évitant tout chevauchement. Le nombre de préparations incluses dans ce nouvel intervalle est ensuite présenté avec la proportion par rapport au nombre total de préparations. Enfin les écarts des deux bornes de l'intervalle par rapport à la DSA sont présentés.

2.3.1. 5 FU

Le 5 Fluorouracile (5 FU) est un antinéoplasique cytostatique de la classe des antimétabolites (antipyrimidine). C'est le produit de chimiothérapie le plus utilisé dans le monde et également l'un des moins chers.

Le 5 FU est une des molécules qui a été le plus précocement étudiée en tant que candidate au DB (23) (24).

Au sein des protocoles LV5FU2, FOLFOX, FOLFIRI, FOLFIRINOX, deux préparations de 5 FU sont prescrites : une poche de petit volume, administré sous forme de bolus, et un diffuseur qui permet une administration continue sur 48 à 72 heures.

Les données extraites du logiciel Chimio® permettent de réaliser un histogramme regroupant les posologies de 5 FU en poche prescrites en 2013.

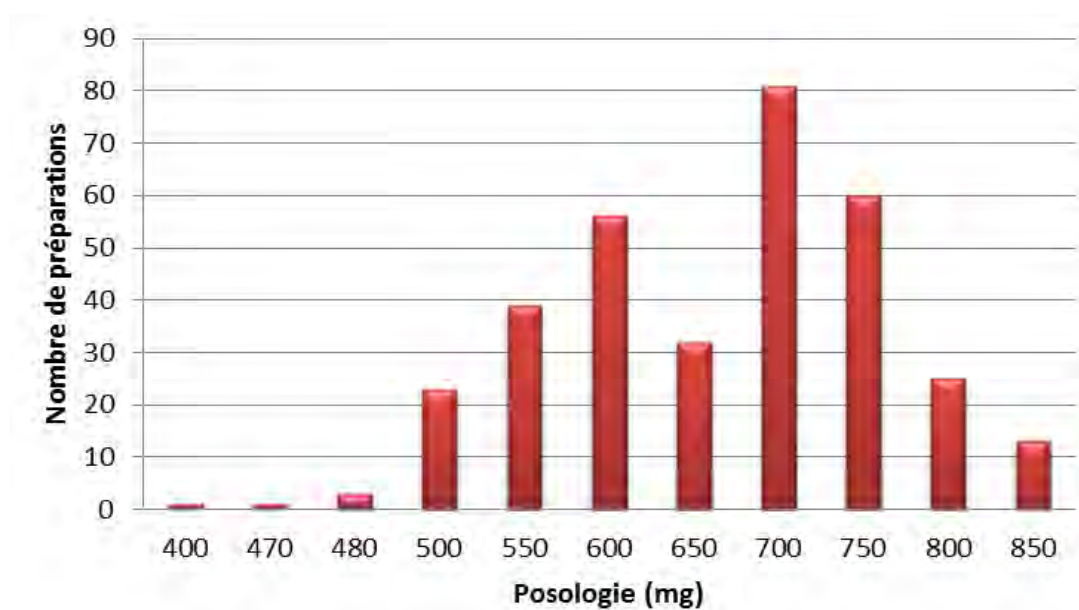


Figure 5 : Répartition des préparations de bolus de 5 FU en 2013

La majorité des préparations est comprise dans l'intervalle 550 à 750 mg.

☞ Pour le 5-Fluorouracile (en poche) : 334 préparations en 2013

Doses Standardisées proposées		Intervalle à $\pm 5\%$		Ajustement des intervalles de dose			
DSA (mg)	Volume (mL)	Intervalle de doses (mg)	Nombre de préparations concernées (%)	Intervalle de doses (mg)	Nombre de préparations concernées (%)	% Inf	% Sup
550	11	522 – 577	39 (12%)	520 – 570	39 (12%)	5,45%	3,64%
600	12	570 – 630	56 (17%)	571 – 620	56 (17%)	4,83%	3,33%
650	13	617 – 682	32 (9%)	621 – 670	32 (9%)	4,46%	3,08%
700	14	665 – 735	81 (24%)	671 – 729	81 (24%)	4,14%	4,14%
750	15	712 – 787	60 (18%)	730 – 800	85 (26%)	2,67%	6,67%
TOTAL (pourcentage de couverture de la production)		268 (80%)		293 (88%)			

88% en 5 doses

Déviati3n maximale à 6,67%

Tableau IV : Nombre de poches de 5 FU substituables par des Doses Standards Arrondies avec une variation de 5%

Les DSA 550, 600, 650, 700 et 750 mg couvrent 88% de la production annuelle avec une déviation d'au plus 6,67%. Les DSA choisies sont également les cinq posologies les plus prescrites sur l'année 2013.

2.3.2. 5 FU diffuseurs portables

En 1984, une étude (24) a démontré que des diffuseurs de 5 FU étaient stables au moins 16 semaines lorsqu'ils étaient stockés à 5°C. Une variation de concentration de 5 FU de 10% apparaissait au bout de 55 jours en cas de stockage à température ambiante (certainement due à l'évaporation du solvant).

L'histogramme ci-dessous expose la répartition des posologies de diffuseurs de 5 FU prescrites en 2013 :

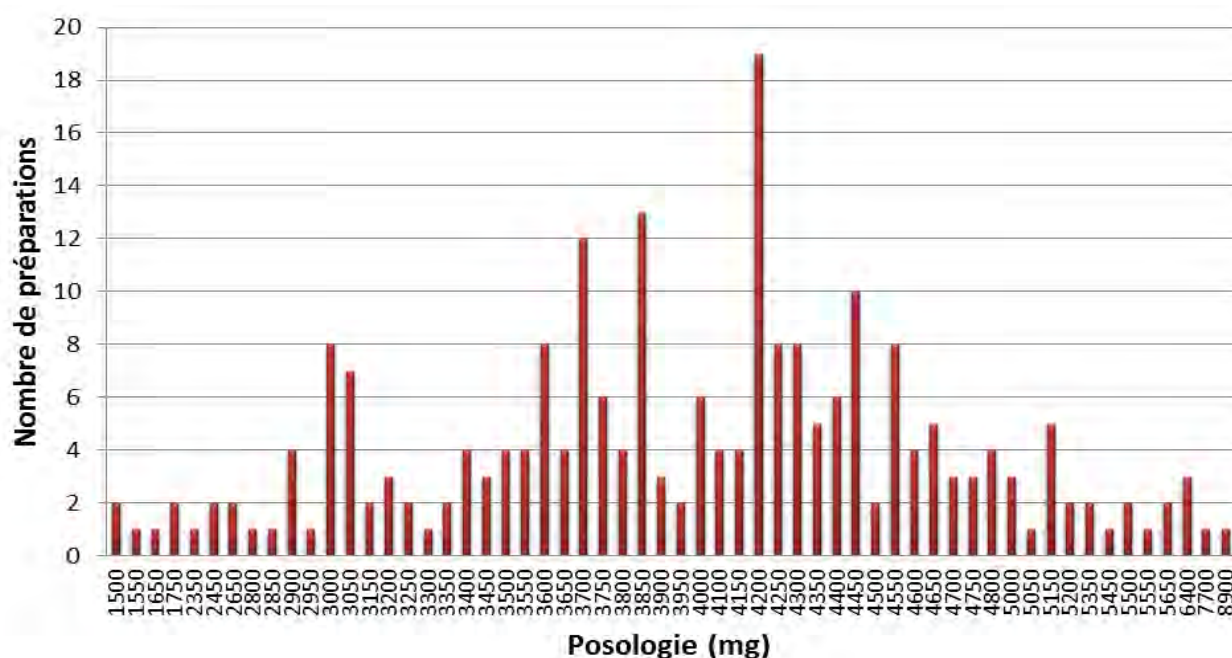


Figure 6 : Répartition des préparations de diffuseurs de 5 FU en 2013

Sur les trois dernières années, on ne peut pas réellement définir une posologie de diffuseur de 5 FU la plus fréquemment fabriquée à la pharmacie du CHV.

En 2013, le maximum de préparations est à 4200 mg, avec en complément l'intervalle 3700 à 3850 mg et la dose de 4450 mg.

☞ Pour le 5-Fluorouracile (diffuseur) : 233 préparations en 2013

Doses Standardisées proposées		Intervalle à $\pm 5\%$		Ajustement des intervalles de dose			
DSA (mg)	Volume (mL)	Intervalle de doses (mg)	Nombre de préparations concernées (%)	Intervalle de doses (mg)	Nombre de préparations concernées (%)	% Inf	% Sup
3000	60	2850 – 3150	23 (10%)	2800 - 3200	27 (11%)	6,67%	6,67%
3500	70	3325 – 3675	29 (12%)	3300 - 3675	30 (13%)	5,71%	5,00%
3850	77	3657 – 4042	46 (20%)	3676 – 4000	46 (20%)	4,52%	3,90%
4200	84	3990 – 4410	54 (23%)	4001 – 4400	54 (23%)	4,74%	4,76%
4650	93	4417 - 4882	39 (17%)	4401 – 4900	39 (17%)	5,35%	5,38%
TOTAL (pourcentage de couverture de la production)		191 (82%)		196 (84%)			

84% en 5 doses Déviati on maximale à 6,67%
--

Tableau V : Nombre de diffuseurs de 5 FU substituables par des Doses Standards Arrondies avec une variation de 5%

Les cinq DSA 3000, 3500, 3850, 4200 et 4650mg couvrent 84% de la production avec une déviation d'au plus 6,67%. La stabilité de 28 jours fait des diffuseurs de 5 FU de bons candidats au principe de DSA.

2.3.3. Carboplatine

En 2013 les posologies de carboplatine prescrites sont regroupées sur l'histogramme ci-dessous :

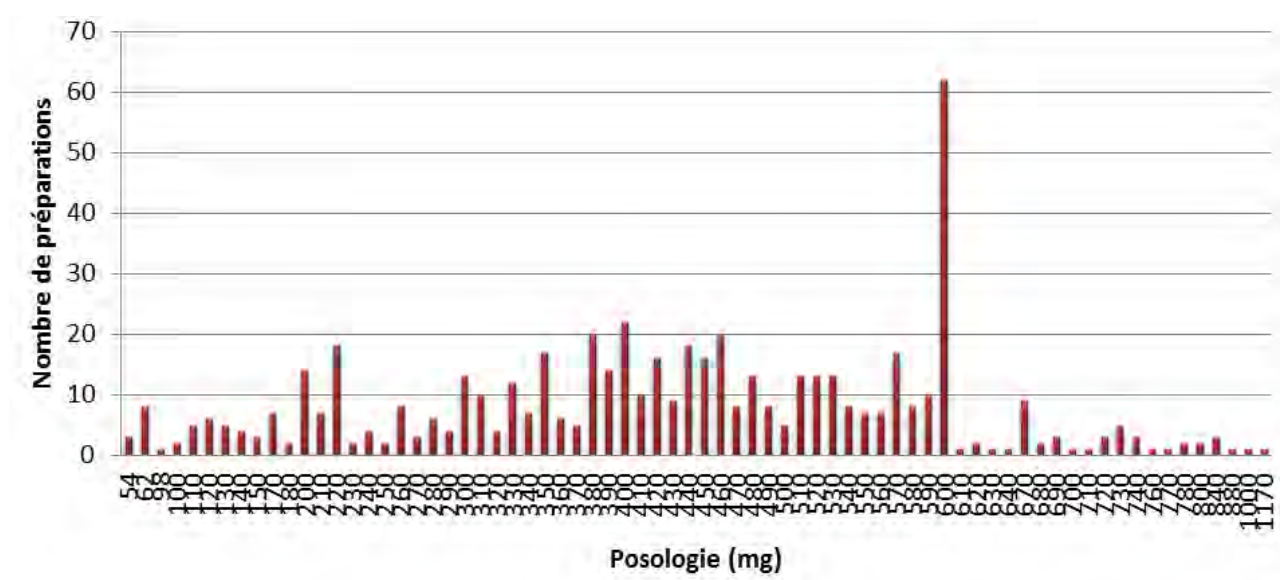


Figure 7 : Répartition des préparations de carboplatine en 2013

Sur les trois dernières années, on constate que le dosage de carboplatine à 600 mg est le plus fréquemment préparé par l'URCC, et en complément les doses dans la zone autour de 400 mg (330 à 460 mg). La gamme de posologies prescrites est étendue.

En raison de sa toxicité hématologique, l'adaptation individuelle des posologies de carboplatine est souvent calculée en utilisant la formule de Calvert. Cette formule tient compte du débit de filtration glomérulaire et de l'AUC cible. En pratique, le débit de filtration glomérulaire est évalué par la clairance de la créatinine.

☞ Pour le carboplatine : 558 préparations en 2013

Doses Standardisées proposées		Intervalle à $\pm 5\%$		Ajustement des intervalles de dose			
DSA (mg)	Volume (mL)	Intervalle de doses (mg)	Nombre de préparations concernées (%)	Intervalle de doses (mg)	Nombre de préparations concernées (%)	% Inf	% Sup
350	35	332,5 – 367,5	30 (5%)	330 – 370	47 (8%)	5,71%	5,71%
400	40	380 - 420	82 (15%)	380 – 420	82 (15%)	5,00%	5,00%
450	45	427,5 – 472,5	71 (13%)	430 – 480	84 (15%)	4,44%	6,67%
520	52	494 - 546	52 (9%)	490 – 550	67 (12%)	5,77%	5,77%
600	60	570 - 630	101 (18%)	560 - 640	109 (20%)	6,67%	6,67%
TOTAL (pourcentage de couverture de la production)		336 (60%)		389 (70%)			

70% en 5 doses DéviatiOn maximale à 6,67%

Tableau VI : Nombre de poches de carboplatine substituables par des Doses Standards

Arrondies avec une variation de 5%

Les DSA suivantes ont été choisies : 350, 400, 450, 520 et 600 mg. Elles couvrent 70% de la production annuelle, avec une déviation maximale de 6,67%.

2.3.4. Cyclophosphamide

Les extractions réalisées avec le logiciel Chimio® permettent de réaliser le graphique suivant pour l'année 2013 :

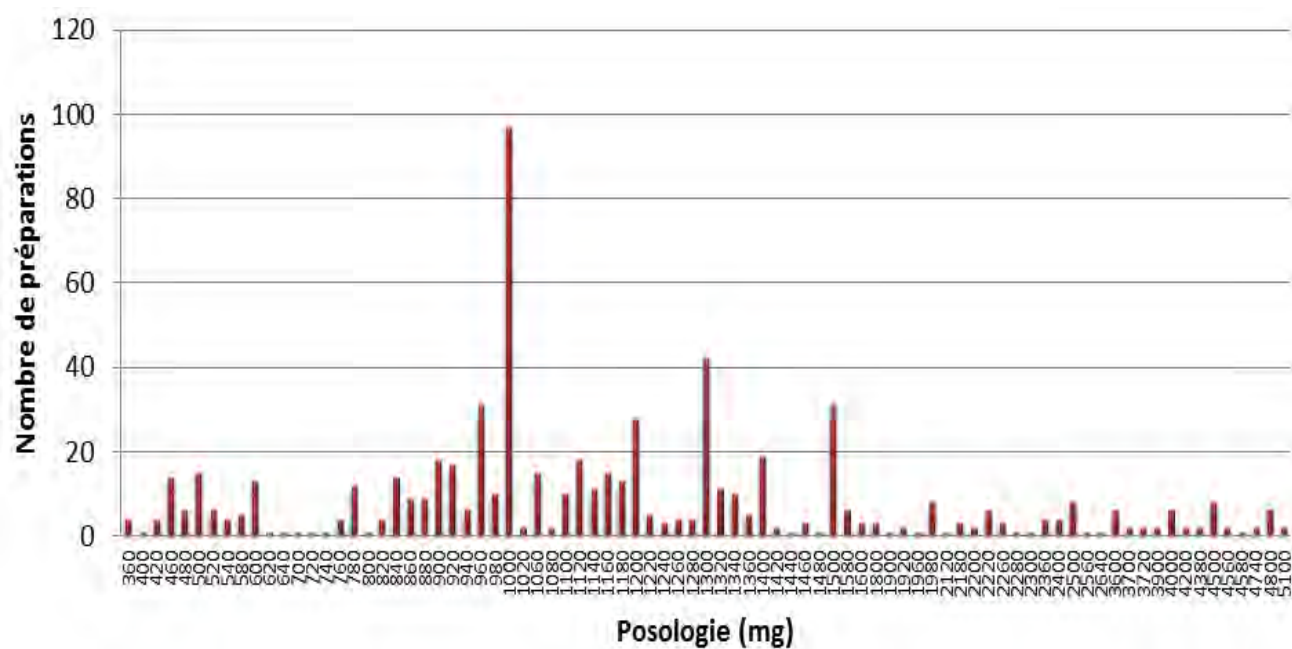


Figure 8 : Répartition des préparations de cyclophosphamide en 2013

La majeure partie des posologies de cyclophosphamide prescrites en 2013 est comprise entre 960 et 1000 mg, et en complément 1200, 1300 et 1500 mg.

☞ Pour le cyclophosphamide : 666 préparations en 2013

Doses Standardisées proposées		Intervalle à $\pm 5\%$		Ajustement des intervalles de dose			
DSA (mg)	Volume (mL)	Intervalle de doses (mg)	Nombre de préparations concernées (%)	Intervalle de doses (mg)	Nombre de préparations concernées (%)	% Inf	% Sup
500	25	475 - 525	27 (4%)	475 – 525	27 (4%)	5,00%	5,00%
900	45	855 - 945	59 (9%)	850 – 950	59 (9%)	5,56%	5,56%
1 000	50	950 - 1050	140 (21%)	950 – 1060	155 (23%)	5,00%	6,00%
1 140	57	1083 - 1197	67 (10%)	1080 – 1200	97 (14%)	5,26%	5,26%
1 300	65	1235 - 1365	79 (12%)	1220 – 1370	84 (13%)	6,15%	5,38%
TOTAL (pourcentage de couverture de la production)		372 (56%)		422 (63%)			

63% en 5 doses

Déviati on maximale à 6,15%

Tableau VII : Nombre de poches de cyclophosphamide substituables par des Doses Standards
Arrondies avec une variation de 5%

Les cinq DSA sélectionnées sont 500, 900, 1000, 1150 et 1300mg. Elles couvrent 63% de la totalité des préparations avec une déviation maximale à 7,01%.

2.3.5. Gemcitabine

Les préparations de gemcitabine réalisées au CHV en 2013 ont été recensées et sont présentées dans le graphe ci-dessous :

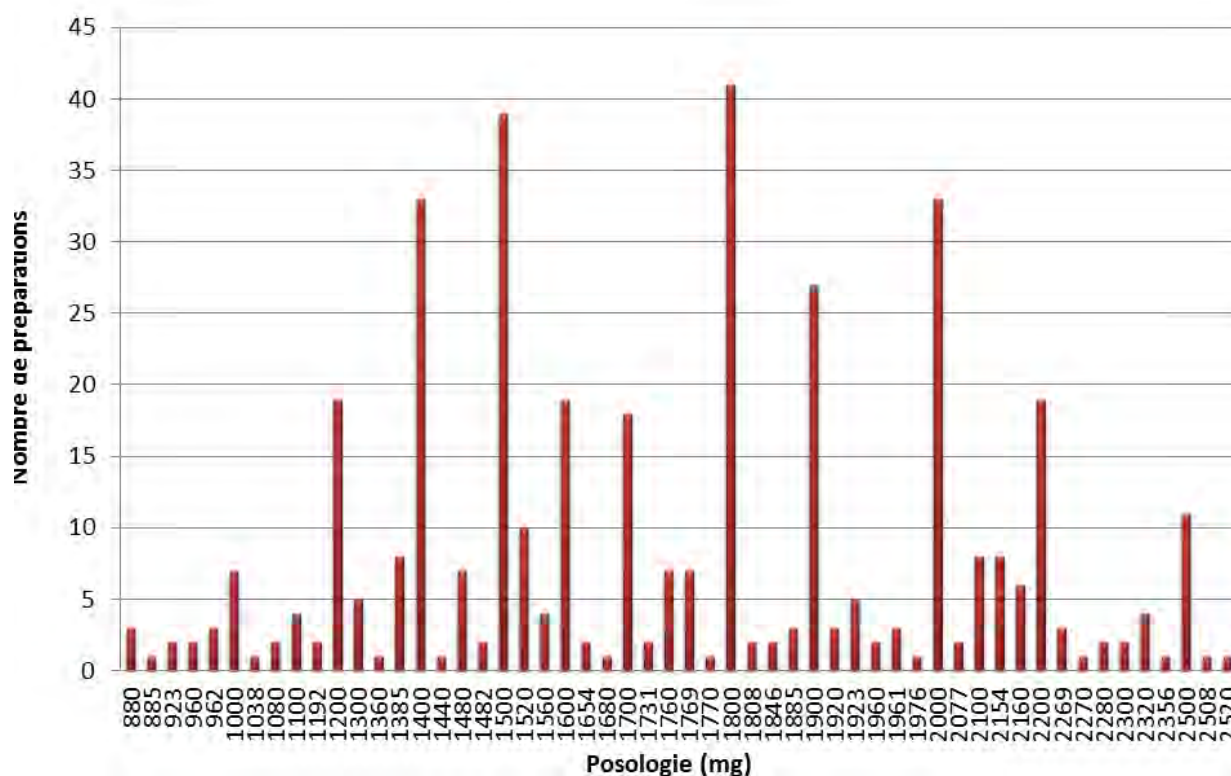


Figure 9 : Répartition des préparations de gemcitabine en 2013

En 2013 comme en 2011, le dosage de gemcitabine le plus souvent préparé était 1800 mg. Puis les poches de 1400, 1500, 1900 et 2000 mg étaient le plus souvent fabriquées.

☞ Pour la gemcitabine : 404 préparations en 2013

Doses Standardisées proposées		Intervalle à $\pm 5\%$		Ajustement des intervalles de dose			
DSA (mg)	Volume (mL)	Intervalle de doses (mg)	Nombre de préparations concernées (%)	Intervalle de doses (mg)	Nombre de préparations concernées (%)	% Inf	% Sup
1 400	14	1330 - 1470	43 (11%)	1330 – 1450	43 (11%)	5,00%	3,57%
1 500	15	1425 - 1575	62 (15%)	1451 – 1599	62 (15%)	3,27%	6,60%
1 700	17	1615 - 1785	38 (9%)	1600 – 1720	40 (10%)	5,88%	1,18%
1 800	18	1710 - 1890	48 (12%)	1721 – 1899	65 (16%)	4,39%	5,50%
2 000	20	1900 - 2100	84 (21%)	1900 – 2100	84 (21%)	5,00%	5,00%
TOTAL (pourcentage de couverture de la production)		275 (68%)		294 (73%)			

73% en 5 doses DéviatiOn maximale à 6,6%
--

Tableau VIII : Nombre de poches de gemcitabine substituables par des Doses Standards

Arrondies avec une variation de 5%

Les DSA retenues après redéfinition des intervalles sont 1400, 1500, 1600, 1800 et 2000mg.

73% des préparations sont ainsi couvertes avec une déviation maximale de 5,55%.

2.3.6. Irinotécan

Comme pour les précédentes molécules, une extraction faite à partir du logiciel Chimio® a donné le graphique ci-dessous :

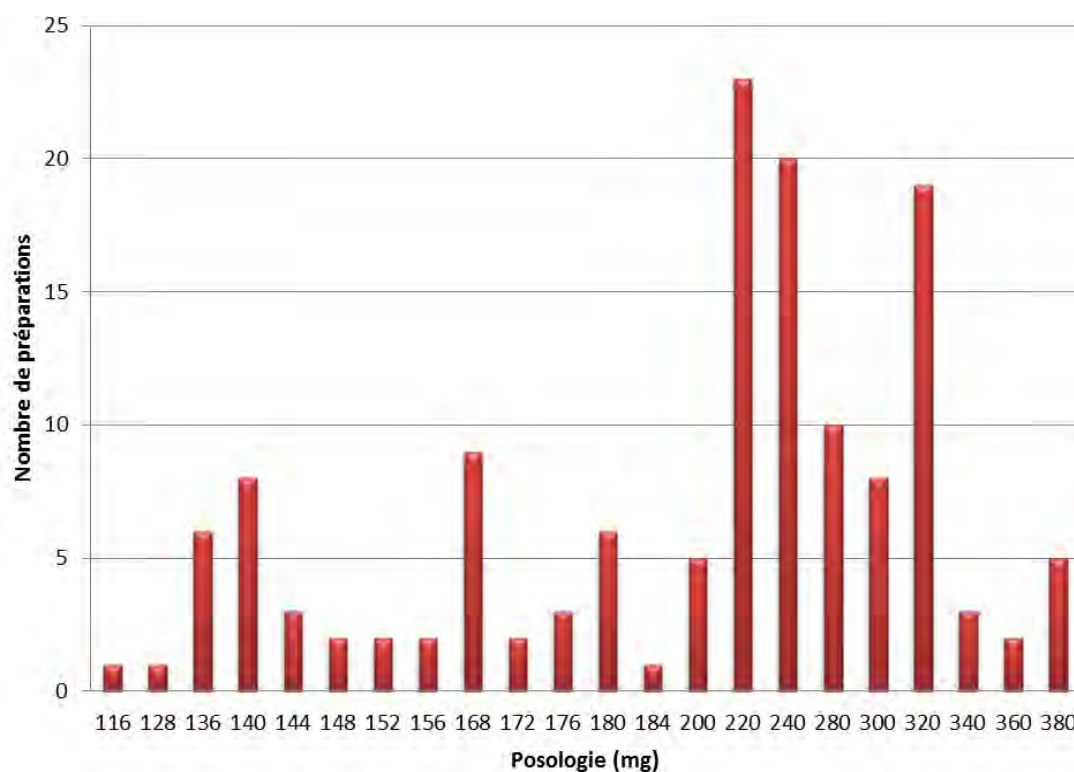


Figure 10 : Répartition des préparations d'irinotécan en 2013

La majorité des posologies d'irinotécan préparées par l'URCC sont comprises dans l'intervalle allant de 220 à 320 mg.

☞ Pour l'irinotécan : 141 préparations en 2013

Doses Standardisées proposées		Intervalle à $\pm 5\%$		Ajustement des intervalles de dose			
DSA (mg)	Volume (mL)	Intervalle de doses (mg)	Nombre de préparations concernées (%)	Intervalle de doses (mg)	Nombre de préparations concernées (%)	% Inf	% Sup
140	7	133 - 147	17 (12%)	130 - 150	19 (14%)	7,14%	7,14%
220	11	209 - 231	23 (16%)	210 - 230	23 (16%)	4,55%	4,55%
240	12	228 - 252	20 (14%)	231 - 250	20 (14%)	3,75%	4,17%
280	14	266 - 294	10 (7%)	260 - 290	10 (7%)	7,14%	3,57%
320	16	304 - 336	19 (14%)	300 - 340	30 (21%)	6,25%	6,25%
TOTAL (pourcentage de couverture de la production)		89 (63%)		102 (72%)			

72% en 5 doses

Déviati3n maximale à 7,14%

Tableau IX : Nombre de poches d'irinotécan substituables par des Doses Standards Arrondies avec une variati3n de 5%

Les cinq DSA choisies permettent de couvrir 72% de la production avec une déviati3n maximale de 7,14%.

2.3.7. Oxaliplatine

En 2013 on obtient le graphique suivant pour les posologies prescrites :

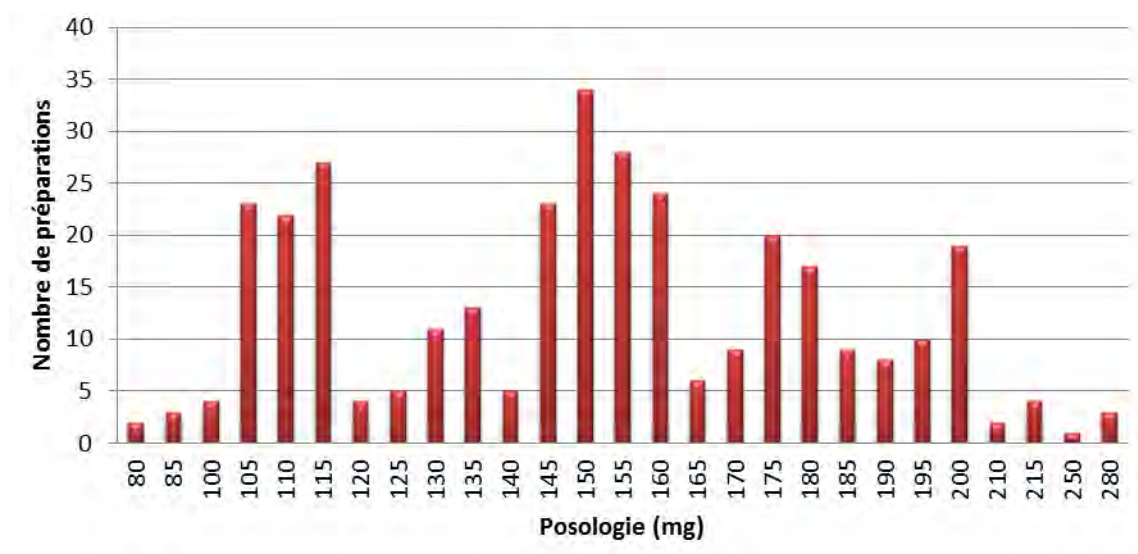


Figure 11 : Répartition des préparations d'oxaliplatine en 2013

L'éventail de prescription des posologies d'oxaliplatine est assez large, avec cependant trois intervalles prédominants : 105 - 115 mg, 145 - 160 mg, 175 - 180 mg et la dose de 200 mg.

☞ Pour l'oxaliplatine : 336 préparations en 2013

Doses Standardisées proposées		Intervalle à $\pm 5\%$		Ajustement des intervalles de dose			
DSA (mg)	Volume (mL)	Intervalle de doses (mg)	Nombre de préparations concernées (%)	Intervalle de doses (mg)	Nombre de préparations concernées (%)	% Inf	% Sup
110	22	104 - 115	72 (21%)	105 - 115	72 (21%)	4,55%	4,55%
150	30	142 - 157	85 (25%)	140 - 160	114 (34%)	6,67%	6,67%
175	35	166 - 184	45 (13%)	165 - 185	60 (18%)	5,71%	5,71%
200	40	190 - 210	39 (12%)	190 - 210	39 (12%)	5,00%	5,00%
TOTAL (pourcentage de couverture de la production)		241 (71%)		285 (85%)			

85% en 4 doses DéviatiOn maximale à 6,67%

Tableau X : Nombre de poches d'oxaliplatine substituables par des Doses Standards Arrondies avec une variation de 5%

Les quatre DSA choisies permettent de couvrir 85% de la production annuelle, avec une déviation maximale de 6,67%.

2.3.8. Paclitaxel

Les données extraites du logiciel Chimio® ont permis d'obtenir le graphique suivant :

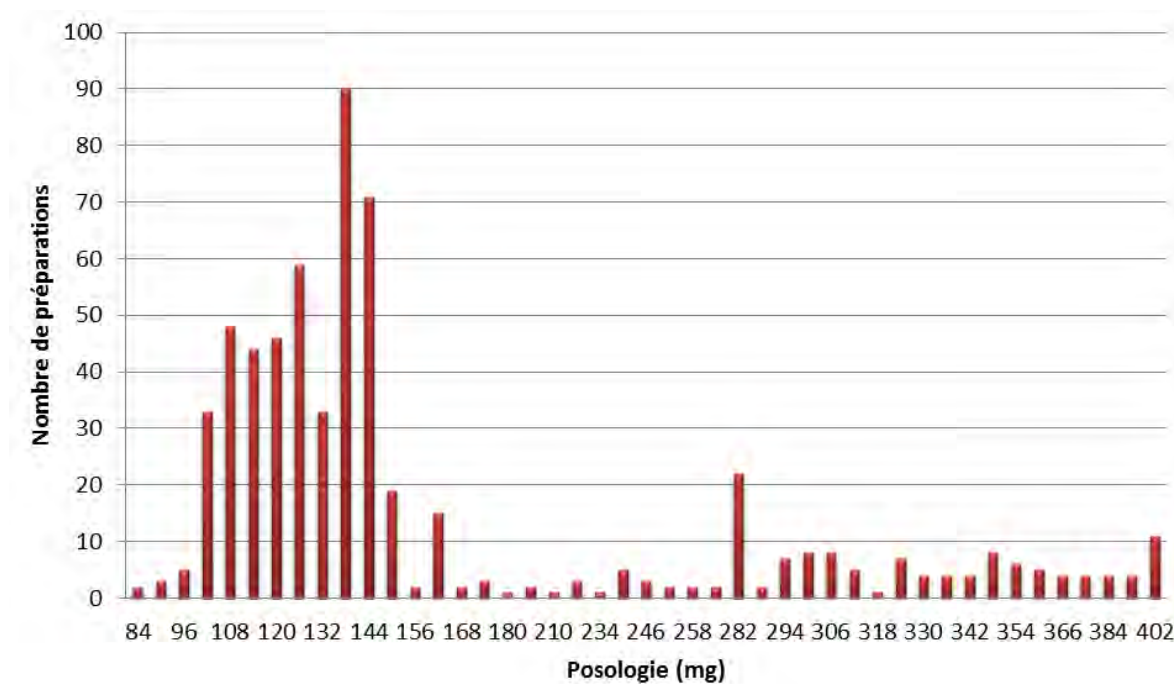


Figure 12 : Répartition des préparations de paclitaxel en 2013

En 2013, la majorité des poches préparées par l'URCC se situaient dans une fourchette de posologie comprise entre 102 et 144 mg. Les posologies comprises entre 120 et 150 mg correspondent aux paclitaxel hebdomadaires.

☞ Pour le Paclitaxel : 615 préparations en 2013

Doses Standardisées proposées		Intervalle à $\pm 5\%$		Ajustement des intervalles de dose			
DSA (mg)	Volume (mL)	Intervalle de doses (mg)	Nombre de préparations concernées (%)	Intervalle de doses (mg)	Nombre de préparations concernées (%)	% Inf	% Sup
108	18	103 - 113	48 (7%)	102 - 113	81 (13%)	5,56%	4,63%
120	20	114 – 126	149 (24%)	114 – 126	149 (24%)	5,00%	5,00%
138	23	131 - 145	194 (32%)	131 - 145	194 (32%)	5,07%	5,07%
300	50	285 - 315	30 (5%)	282 - 318	53 (9%)	6,00%	6,00%
TOTAL (pourcentage de couverture de la production)		421 (68%)		477 (78%)			

78% en 4 doses

Déviati on maximale à 6%

Tableau XI : Nombre de poches de paclitaxel substituables par des Doses Standards Arrondies avec une variation de 5%

Les quatre DSA choisies sont 108, 120, 138 (correspondant aux doses de paclitaxel hebdomadaire) et 300 mg. Elles couvrent 78% de la production avec au maximum 6% de déviation.

2.3.9. Rituximab

Les préparations de rituximab sont toutes réalisées dans des poches de NaCl à la concentration d'1 mg/mL.

Nous ne nous sommes intéressés qu'aux poches préparées pour les indications de Leucémies Lymphoïdes Chroniques (LLC) et Lymphomes Non Hodgkiniens (LNH). Les poches préparées en vue de traiter des polyarthrites rhumatoïdes, syndromes néphrotiques et vascularites ont été exclues du graphique présenté ci-dessous.

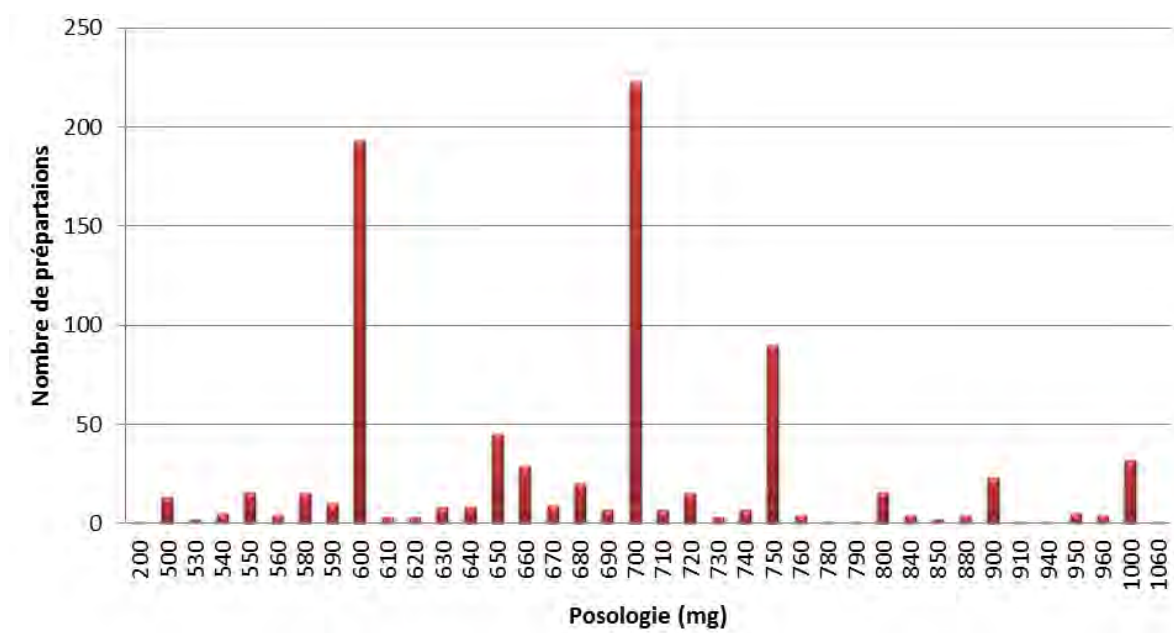


Figure 13 : Répartition des préparations de rituximab en 2013

En 2013, comme les deux années précédentes, ce sont principalement trois posologies de rituximab qui ont été prescrites au CHV : 600, 700 et 750 mg. En effet près des deux tiers des préparations de cette molécule ont été réalisées à l'un de ces trois dosages : 68% en 2011, 61% en 2012 et 61% en 2013.

☞ Pour le Rituximab : 856 préparations en 2013

Doses Standardisées proposées		Intervalle à $\pm 5\%$		Ajustement des intervalles de dose			
DSA (mg)	Volume (mL)	Intervalle de doses (mg)	Nombre de préparations concernées (%)	Intervalle de doses (mg)	Nombre de préparations concernées (%)	% Inf	% Sup
600	60	570 - 630	232 (27%)	560 - 620	228 (27%)	6,67%	3,33%
650	65	617 – 682	111 (13%)	621 – 670	99 (11%)	4,46%	3,08%
700	70	665 - 735	255 (30%)	671 – 720	272 (32%)	4,14%	2,86%
750	75	712 - 788	102 (12%)	721 – 790	106 (12%)	3,87%	5,33%
TOTAL (pourcentage de couverture de la production)		700 (82%)		705 (82%)			

82% en 4 doses DéviatiOn maximale à 6,67%

Tableau XII : Nombre de poches de rituximab substituables par des Doses Standards Arrondies avec une variation de 5%

Les DSA retenues après ajustement des intervalles sont 600, 650, 700 et 750 mg. Ces quatre doses couvrent 84% des préparations en 2013 avec une déviation d'au plus 6,67%.

On observe sur ce tableau le chevauchement des quatre intervalles à $\pm 5\%$. Pour chaque préparation appartenant à une intersection d'intervalles à $\pm 5\%$, il a été choisi de la compter dans l'intervalle inférieur, de façon à éviter qu'une préparation ne soit comptée deux fois. Ceci explique le plus grand nombre de préparations dans l'intervalle ajusté [671 - 720] que dans l'intervalle à $\pm 5\%$ [665 – 735], bien que ce dernier soit plus large.

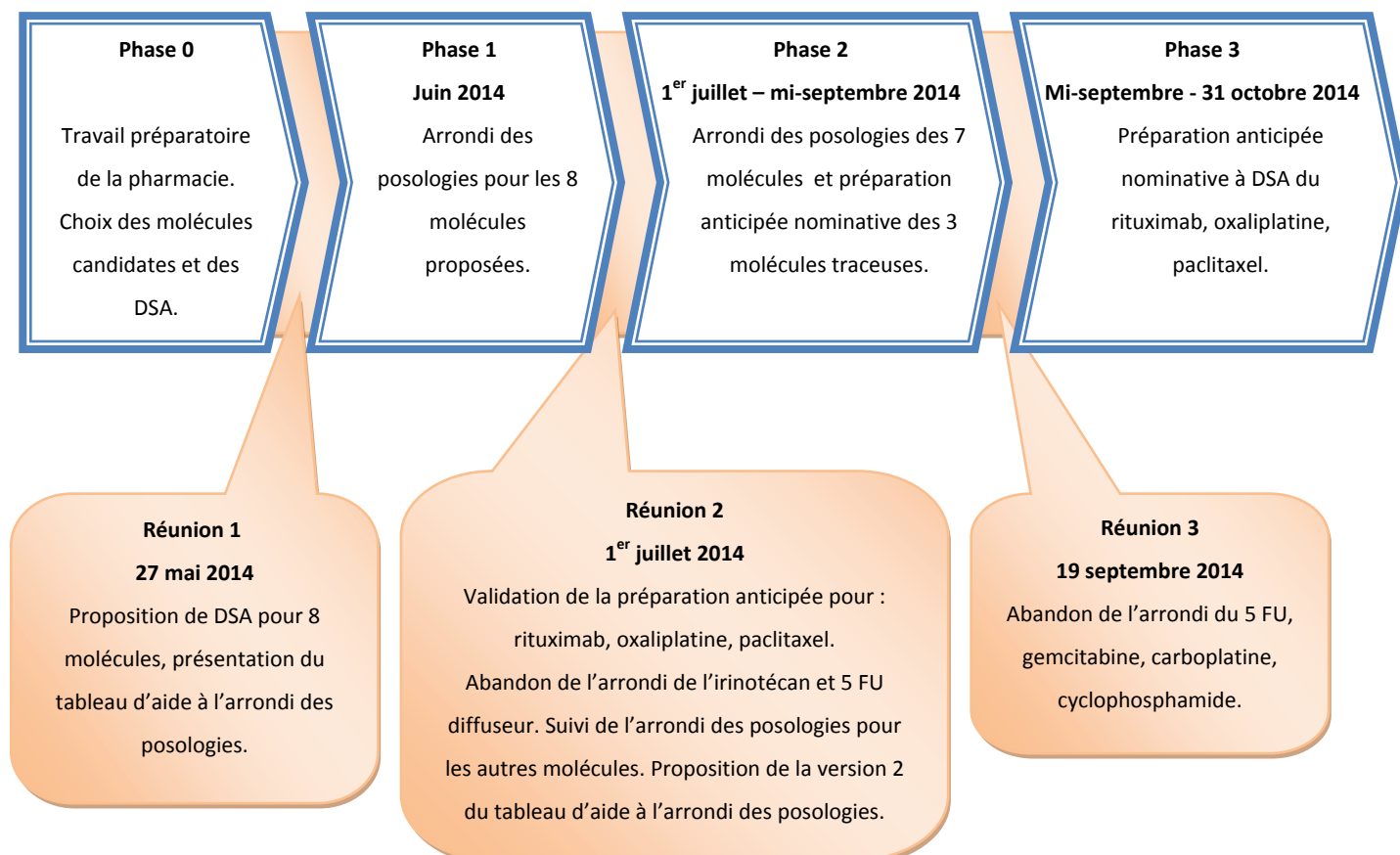
3. Constitution d'un groupe de travail pour la mise en œuvre des DSA

Un groupe de travail pluridisciplinaire a été créé, regroupant des pharmaciens, des médecins, des infirmières et un cadre infirmier. Lors de la première réunion, le 27 mai 2014, les résultats de l'étude menée par la pharmacie sur les nombres de prescriptions et les DSA pour les molécules candidates à la préparation anticipée nominative ont été présentés.

Les médecins du CHV se sont montrés très réceptifs à ce projet. La première étape a été la réalisation d'un tableau contenant les doses les plus fréquemment prescrites d'un certain nombre de molécules (Annexe 4). La méthodologie a été présentée et pour chaque molécule les DSA ont été proposées. Le tableau a été affiché dans les bureaux des médecins. Libre à eux d'arrondir la dose de la molécule pour leurs patients ou non.

La figure ci-dessous détaille les étapes de la mise en place du projet.

Figure 14 : Chronologie de la mise en place de la préparation anticipée nominative à DSA au CHV



Partie IV

Mise en place au CHV

1. Phase 1 : premier mois d'essai

1.1. Résultats

Au bout d'un mois, les prescriptions des 9 molécules candidates ont été analysées. Les résultats ont été présentés au groupe de travail le 1^{er} juillet 2014. Le relevé portait sur la période du 2 au 26 juin inclus pour tout l'établissement.

Sur chaque graphique, les flèches verticales pointées vers le bas indiquent une posologie qui aurait pu être arrondie lors de sa prescription et qui ne l'a pas été.

1.1.1. 5 FU

334 préparations en 2013

DSA proposées : 550 600 650 700 750 mg

DSA	550 mg	600 mg	650 mg	700 mg	750 mg
Nombre de préparations 2013	39 (12%)	56 (17%)	32 (10%)	81 (24%)	60 (18%)

Juin 2014 : 20 préparations

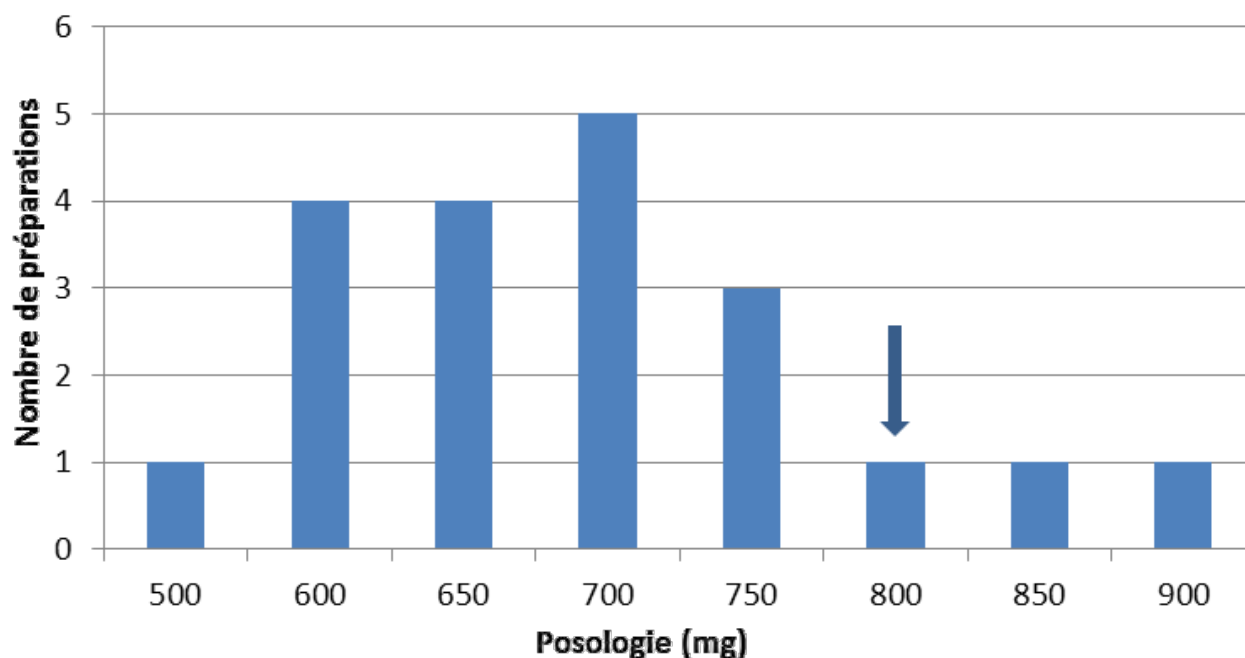


Figure 15 : Répartition des préparations de bolus de 5 FU en juin 2014

DSA	550 mg	600 mg	650 mg	700 mg	750 mg
Nombre de préparations juin 2014	0	4 (20%)	4 (20%)	5 (25%)	3 (15%)

600 mg, 650 et 750 mg : les doses ont été arrondies.

La seule poche qui aurait pu être arrondie est un 5 FU à 800 mg, elle aurait pu être arrondie à 750 mg.

1 préparation sur 20 (5%)
aurait pu être arrondie

1.1.2. 5 FU diffuseurs portables

233 préparations en 2013

DSA proposées : 3000 3500 3850 4200 4650 mg

DSA	3000 mg	3500 mg	3850 mg	4200 mg	4650 mg
Nombre de préparations 2013	8 (3%)	4 (2%)	13 (6%)	19 (8%)	5 (2%)

Juin 2014 : 18 préparations

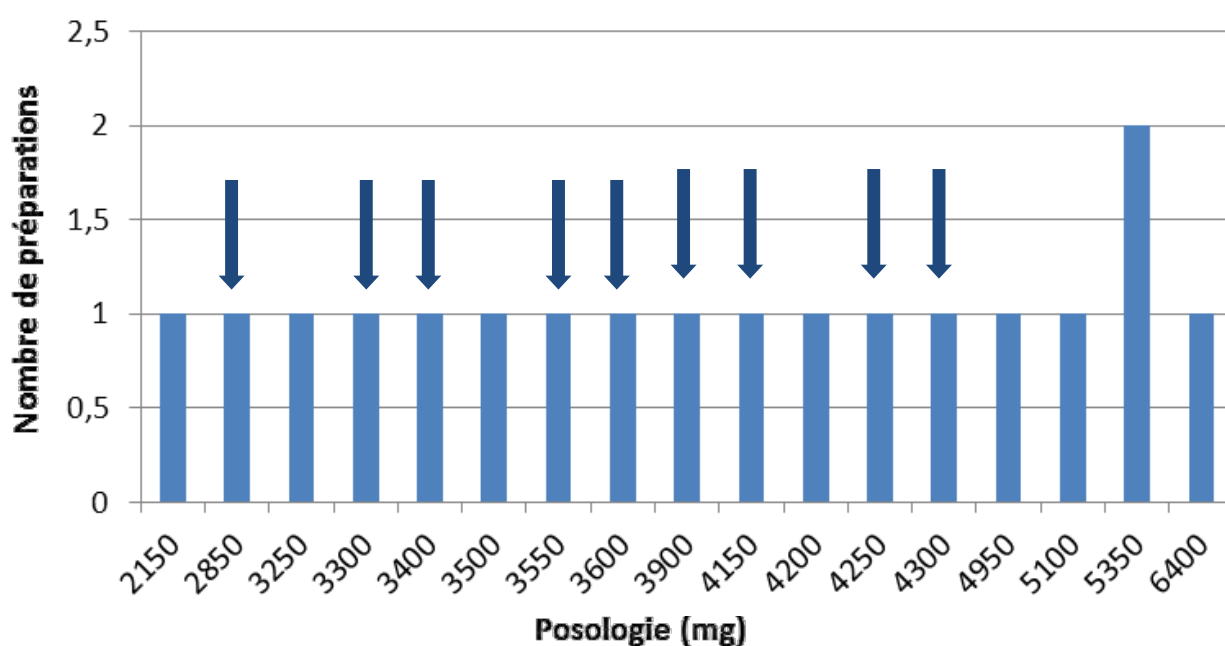


Figure 16 : Répartition des préparations de diffuseurs de 5 FU en juin 2014

DSA	3000 mg	3500 mg	3850 mg	4200 mg	4650 mg
Nombre de préparations juin 2014	0	1 (6%)	0	1 (6%)	0

2850 mg aurait pu être arrondi à 3000 mg

3300, 3400, 3550 et 3600 mg auraient pu être arrondis à 3500 mg

3900 mg aurait pu être arrondi à 3850 mg

4150, 4250 et 4300 mg auraient pu être arrondis à 4200 mg

9 préparations sur 18 (50%)
auraient pu être arrondies

Les recommandations de DSA n'ont pas été suivies. Au vu du faible nombre de diffuseurs préparés chaque année et du prix élevé du diffuseur (20 euros le diffuseur 5mL/heure), la préparation anticipée ne semble pas un bon choix.

1.1.3. Carboplatine

558 préparations en 2013

DSA proposées : 350 400 450 520 600 mg

DSA	350 mg	400 mg	450 mg	520 mg	600 mg
Nombre de préparations 2013	17 (3%)	22 (4%)	16 (3%)	13 (2%)	62 (11%)

Juin 2014 : 44 préparations

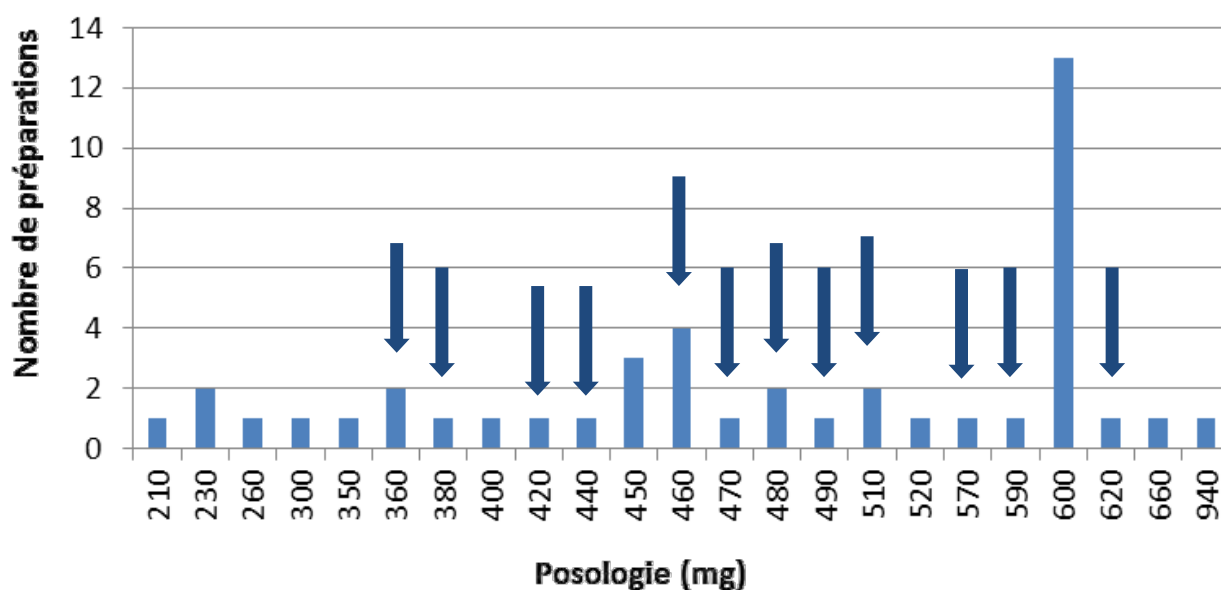


Figure 17 : Répartition des préparations de carboplatine en juin 2014

DSA	350 mg	400 mg	450 mg	520 mg	600 mg
Nombre de préparations juin 2014	1 (2%)	1 (2%)	3 (7%)	1 (2%)	13 (30%)

Les poches à **600 mg** ont été plus fréquemment fabriquées sur le mois de juin 2014 (passage de 11 à 30%).

360 mg aurait pu être arrondi à 350 mg

380 et 420 mg auraient pu être arrondis à 400 mg

440, 460, 470 et 480 mg auraient pu être arrondis à 450 mg

490 et 510 mg auraient pu être arrondis à 520 mg

570, 590 et 620 mg auraient pu être arrondis à 600 mg

18 préparations sur 44 (41%)
auraient pu être arrondies

1.1.4. Cyclophosphamide

666 préparations en 2013

DSA proposées : 500 900 1000 1140 1300 mg

DSA	500 mg	900 mg	1000 mg	1140 mg	1300 mg
Nombre de préparations 2013	15 (2%)	18 (3%)	97 (15%)	11 (2%)	42 (6%)

Juin 2014 : 52 préparations

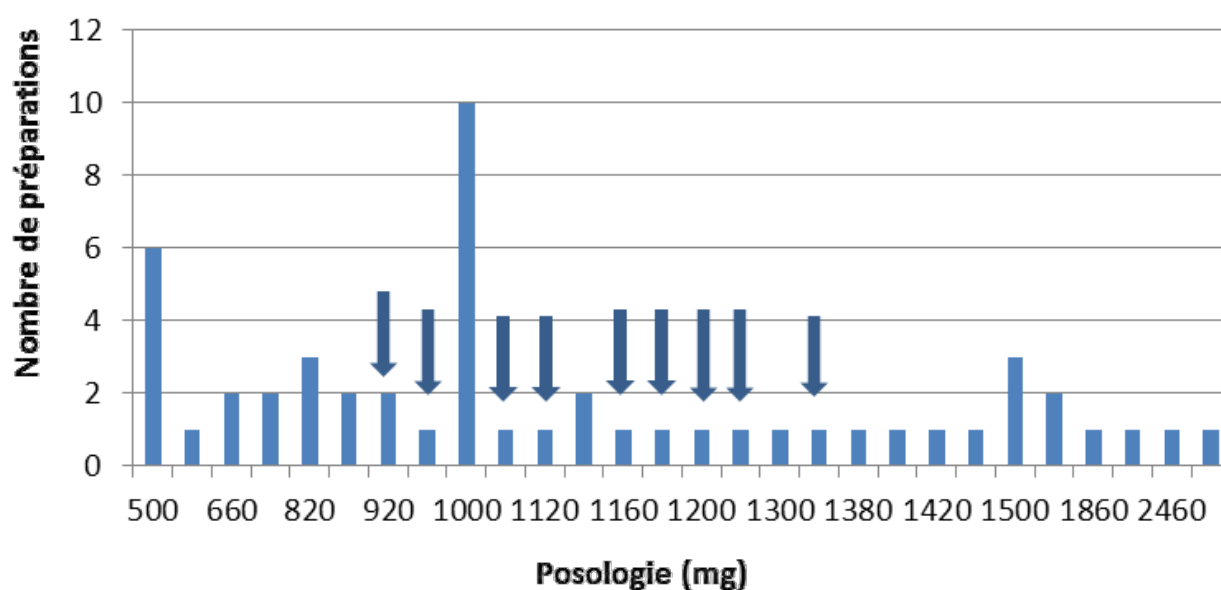


Figure 18 : Répartition des préparations de cyclophosphamide en juin 2014

DSA	500 mg	900 mg	1000 mg	1140 mg	1300 mg
Nombre de préparations juin 2014	6 (12%)	2 (4%)	10 (19%)	2 (4%)	1 (2%)

On observe pour les poches à 500 un passage de 2 à 12% de la prescription à dose arrondie.

Il est nécessaire de refaire une information aux prescripteurs car un certain nombre de poches auraient pu être prescrites à dose arrondie :

920 mg aurait pu être arrondi à 900 mg.

960 mg aurait pu être arrondi à 1000 mg.

1080, 1120, 1160, 1180, 1200 auraient pu être arrondis à 1140 mg.

1240 et 1340 auraient pu être arrondis à 1300 mg

10 préparations sur 52 (19%) auraient pu être arrondies

1.1.5. Gemcitabine

404 préparations en 2013

DSA proposées : 1400 1500 1700 1800 2000 mg

DSA	1400 mg	1500 mg	1700 mg	1800 mg	2000 mg
Nombre de préparations 2013	33 (8%)	39 (10%)	18 (4%)	41 (10%)	33 (8%)

Juin 2014 : 28 préparations

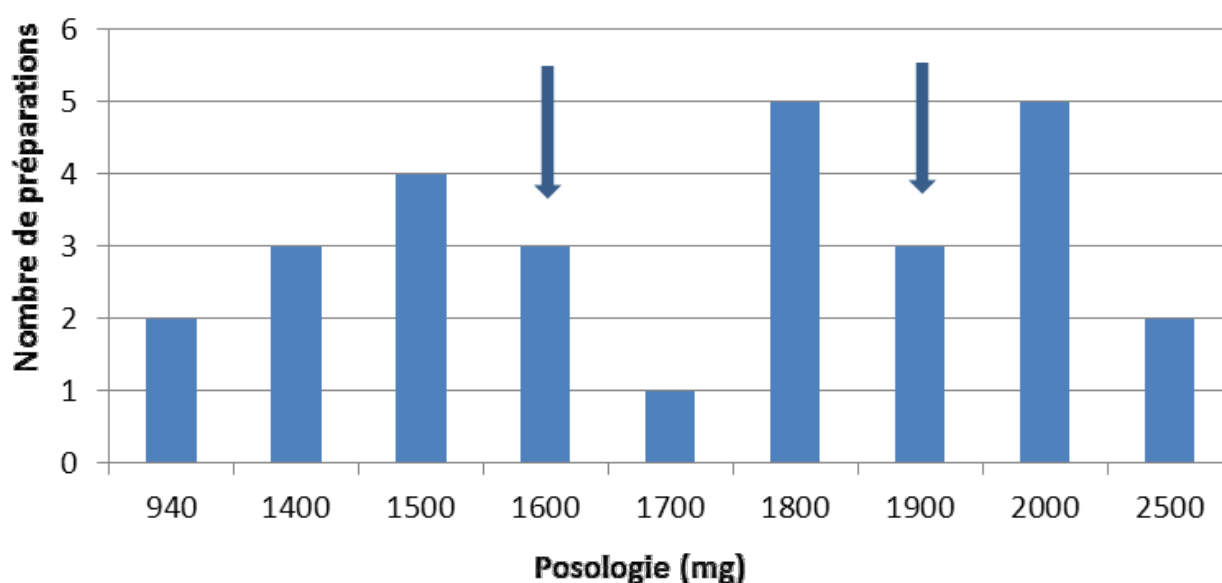


Figure 19 : Répartition des préparations de gemcitabine en juin 2014

DSA	1400 mg	1500 mg	1700 mg	1800 mg	2000 mg
Nombre de préparations juin 2014	3 (11%)	4 (14%)	1 (4%)	5 (18%)	5 (18%)

Pour les poches à **1800 et 2000 mg** on assiste à un passage des prescriptions de 10 à 18% et de 8 à 18%. Des arrondis ont été réalisés.

1600 mg aurait pu être arrondi à 1700 mg

1900 mg aurait pu être arrondi à 1800 ou 2000 mg

} 6 préparations sur 28 (21%)
auraient pu être arrondies

1.1.6. Irinotécan

141 préparations en 2013

DSA proposées : 140 220 240 280 320 mg

DSA	140 mg	220 mg	240 mg	280 mg	320 mg
Nombre de préparations 2013	8 (6%)	23 (16%)	20 (14%)	10 (7%)	19 (13%)

Juin 2014 : 10 préparations

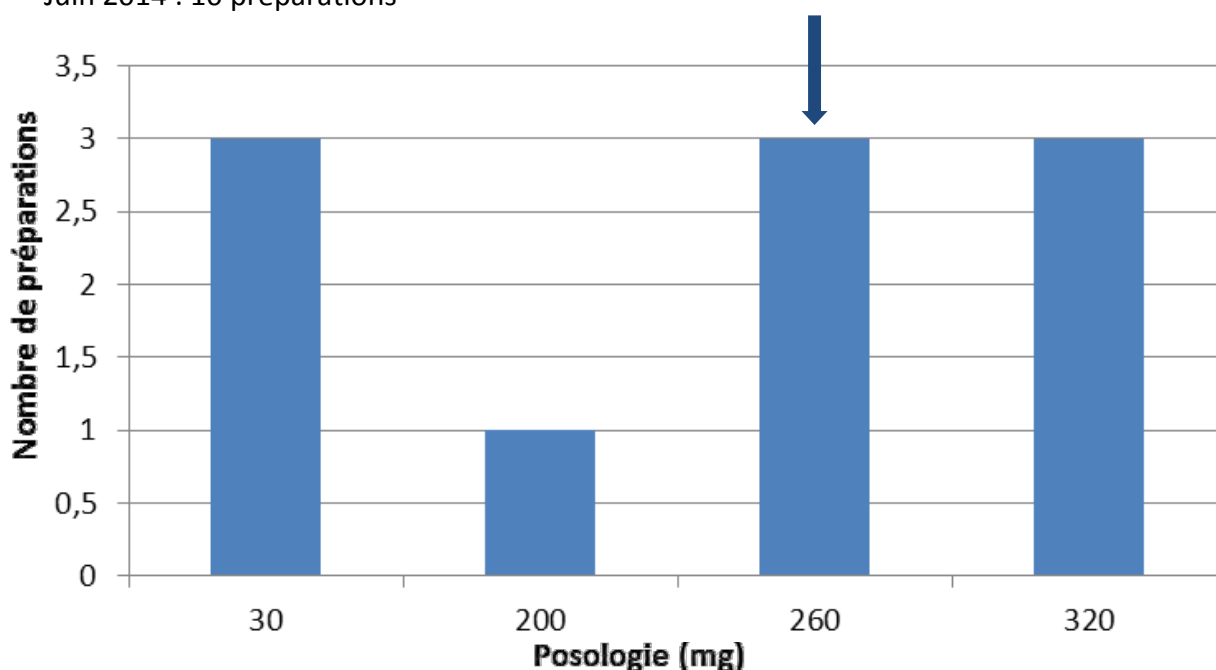


Figure 20 : Répartition des préparations d'irinotécan en juin 2014

DSA	140 mg	220 mg	240 mg	280 mg	320 mg
Nombre de préparations juin 2014	0	0	0	0	3 (30%)

Les trois poches de 30 mg préparées correspondent à une prescription de pédiatrie, dans le cadre d'un rhabdomyosarcome.

Les poches préparées à 260 mg auraient pu être arrondies à 280 mg.

3 préparations sur 10 (30%)
auraient pu être arrondies

Les recommandations de DSA n'ont pas été suivies. Au vu du faible nombre de préparations réalisées chaque année, la préparation anticipée ne semble pas utile.

1.1.7. Oxaliplatine

336 préparations en 2013

DSA proposées : 110 150 175 200 mg

DSA	110 mg	150 mg	175 mg	200 mg
Nombre de préparations 2013	22 (7%)	34 (10%)	20 (6%)	19 (6%)

Juin 2014 : 26 préparations

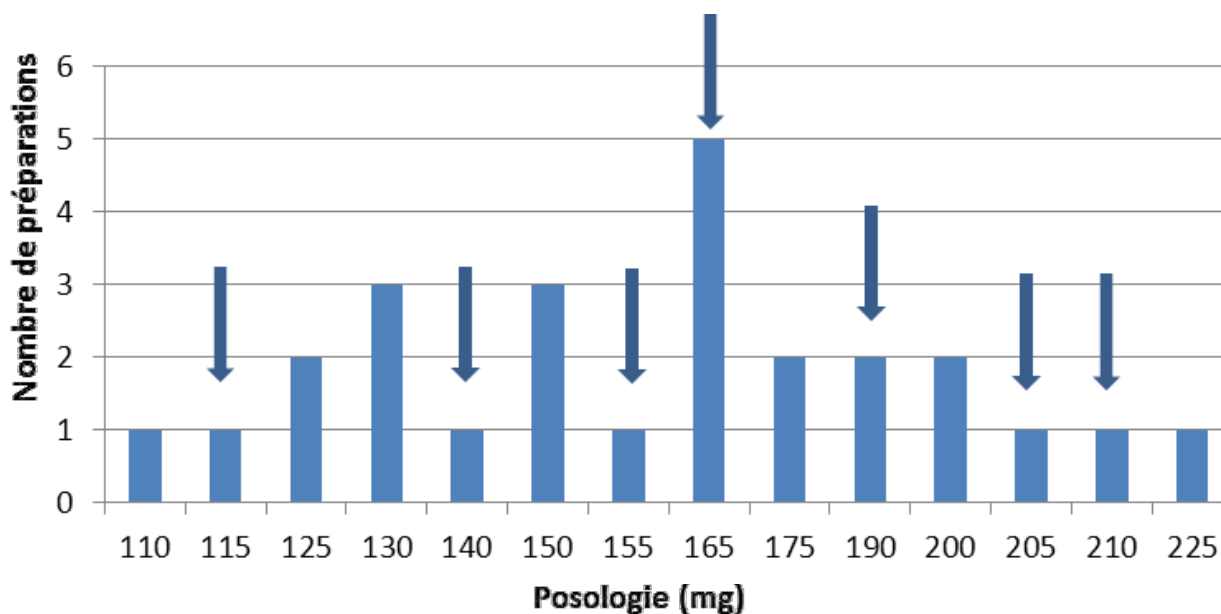


Figure 21 : Répartition des préparations d'oxaliplatine en juin 2014

DSA	110 mg	150 mg	175 mg	200 mg
Nombre de préparations juin 2014	1 (4%)	3 (12%)	2 (8%)	2 (8%)

Pas de grande différence avec 2013. Les doses n'ont pas été arrondies.

115 mg aurait pu être arrondi à 110 mg.

140 et 155 mg auraient pu être arrondis à 150 mg.

165 mg aurait pu être arrondi à 175 mg.

190, 205 et 210 mg auraient pu être arrondis à 200 mg.

12 préparations sur 26 (46%)
auraient pu être arrondies

1.1.8. Paclitaxel

615 préparations en 2013

DSA proposées : 108 120 138 300 mg

DSA	108 mg	120 mg	138 mg	300 mg
Nombre de préparations 2013	48 (8%)	46 (7%)	90 (15%)	8 (1%)

Juin 2014 : 35 préparations

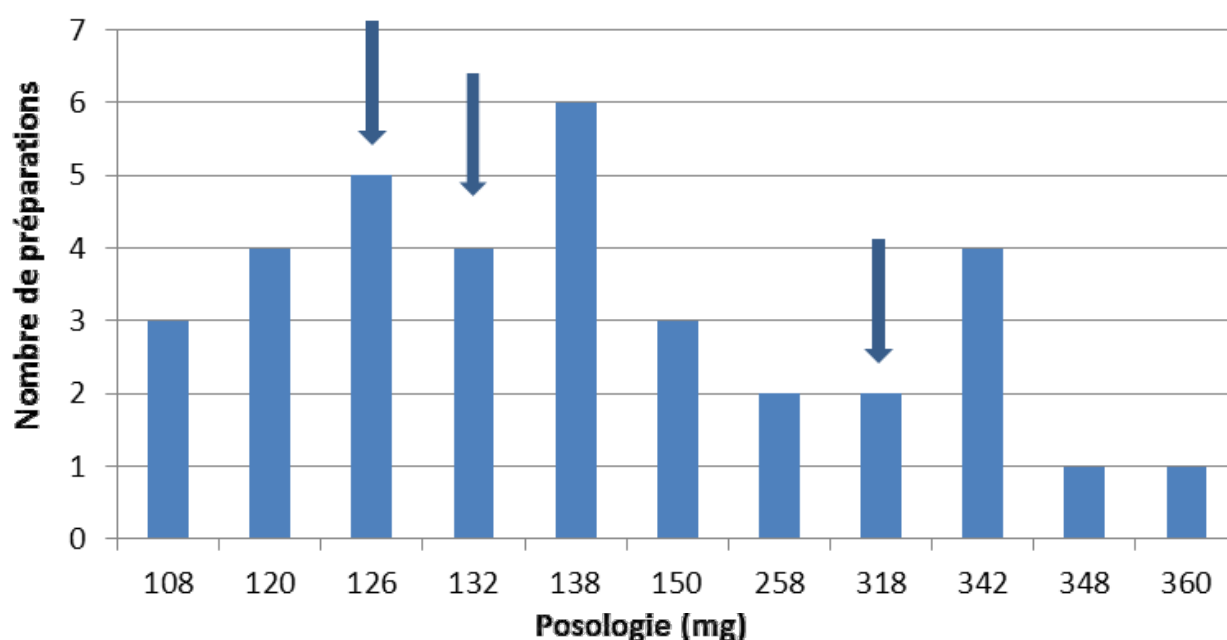


Figure 22 : Répartition des préparations de paclitaxel en juin 2014

DSA	108 mg	120 mg	138 mg	300 mg
Nombre de préparations juin 2014	3 (9%)	4 (11%)	6 (17%)	0

La posologie à **138 mg** a été la plus fabriquée au cours du mois d'étude.

126 mg aurait pu être arrondi à 120 mg

132 mg aurait pu être arrondi à 138 mg

318 mg aurait pu être arrondi à 300 mg



10 préparations sur 35 (29%)
auraient pu être arrondies

1.1.9. Rituximab

856 préparations en 2013

DSA proposées : 600 650 700 750 mg

DSA	600 mg	650 mg	700 mg	750 mg
Nombre de préparations 2013	193 (23%)	45 (5%)	223 (27%)	90 (11%)

Juin 2014 : 64 préparations

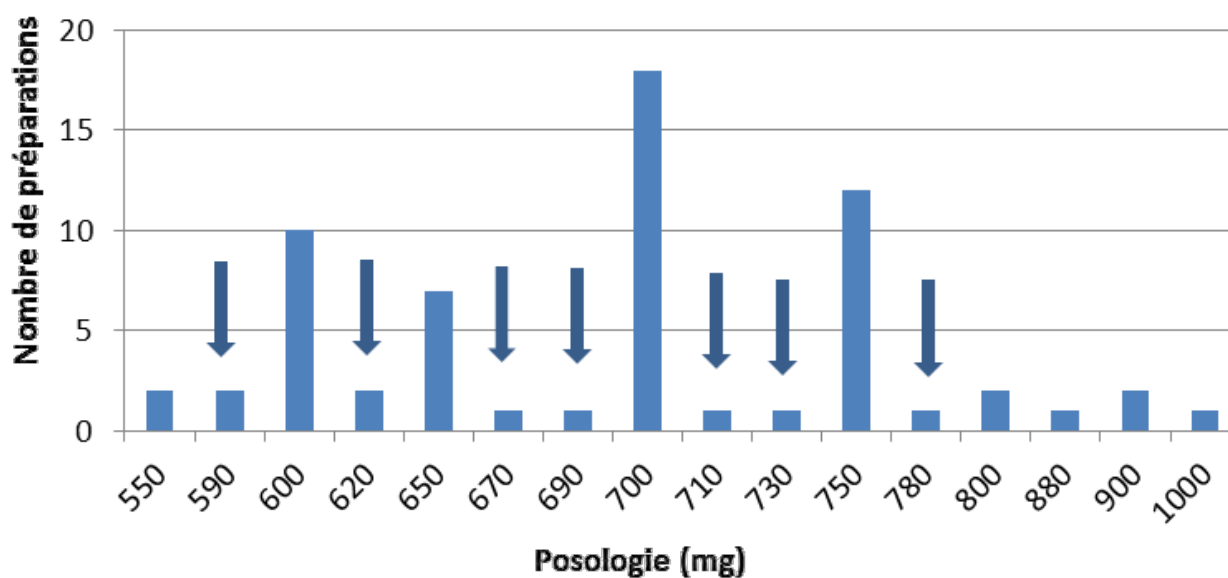


Figure 23 : Répartition des préparations de rituximab en juin 2014

DSA	600 mg	650 mg	700 mg	750 mg
Nombre de préparations juin 2014	10 (16%)	7 (11%)	18 (28%)	12 (19%)

Progression dans les prescriptions de **650 et 750 mg**.

590 et 620 mg aurait pu être arrondi à 600 mg

670 mg aurait pu être arrondi à 650 mg

690 et 710 mg auraient pu être arrondis à 700 mg

730 et 780 mg auraient pu être arrondis à 750 mg

9 préparations sur 64 (14%)
auraient pu être arrondies

Les observations présentées ci-dessus ont été réalisées sur la totalité de l'établissement et non uniquement sur l'HDJ. En effet l'équipe de la pharmacie avait communiqué à l'ensemble des services sur l'arrondi des posologies, bien qu'au départ les préparations anticipées intéressaient principalement le service de chimiothérapie ambulatoire.

1.2. Choix des molécules traceuses

Au cours de cette 2^{ème} réunion, le groupe de travail a défini trois molécules traceuses : le rituximab, le paclitaxel et l'oxaliplatine. On entend par « molécule traceuse » une molécule « pilote » pour la mise en place de la préparation anticipée nominative à DSA. Dès le 1^{er} juillet 2014, les trois molécules traceuses sont préparées nominativement à J-1 lorsqu'elles sont prescrites à DSA.

Il est décidé de poursuivre l'effort d'arrondi de doses de quatre molécules (5 FU en poche, gemcitabine, carboplatine et cyclophosphamide) et de préparer de manière anticipée (mais toujours nominative) le rituximab, le paclitaxel et l'oxaliplatine. Pour cela, les médecins devront donner le « OK Chimio » la veille de la venue du patient vers midi afin que les poches puissent être préparées dans l'après-midi par la pharmacie.

En cas de non utilisation de la préparation, elle peut être réattribuée grâce à sa stabilité supérieure à 14 jours et à l'arrondi des doses maximisant les chances qu'un autre patient doive recevoir la même dose dans les jours suivants.

Il a été décidé d'arrêter l'étude de l'irinotécan. En effet, seules 10 préparations ont été effectuées dans le mois, dont une seule à une DSA. Le volume de préparations est trop faible pour être pris en compte.

C'est également le cas pour les diffuseurs de 5 FU, en raison du trop faible volume de préparations annuelles et du prix élevé du diffuseur (plus de 20 euros).

Une deuxième version du tableau de propositions d'arrondis de dose destiné aux prescripteurs a été mise en place (Annexe 5).

Le tableau ci-dessous récapitule les décisions prises pour chaque molécule candidate lors de la réunion du 1^{er} juillet 2014.

Molécule	Nombre de préparations en phase 1	% des posologies ayant été arrondies	% des posologies qui auraient pu être arrondies	Décision
5 FU	20	80	5	Poursuite de l'arrondi des posologies
5 FU diffuseurs	18	11	50	Abandon
Carboplatine	44	43	41	Poursuite de l'arrondi des posologies
Cyclophosphamide	52	40	15	Poursuite de l'arrondi des posologies
Gemcitabine	28	64	21	Poursuite de l'arrondi des posologies
Irinotécan	10	30	30	Abandon
Oxaliplatine	26	31	46	Choix comme molécule traceuse
Paclitaxel	35	34	26	Choix comme molécule traceuse
Rituximab	64	73	14	Choix comme molécule traceuse

Tableau XIII : Récapitulatif des décisions prises pour les molécules candidates lors de la réunion 2

2. Phase 2 : juillet à septembre 2014

Les résultats de la phase 2 ont été présentés lors de la troisième réunion du groupe de travail, le 19 septembre 2014. Les prescriptions à dose arrondie et les préparations anticipées réalisées du 1^{er} juillet au 16 septembre sont présentées ci-dessous.

2.1. Rituximab

Juillet - Mi-septembre 2014 : 206 préparations

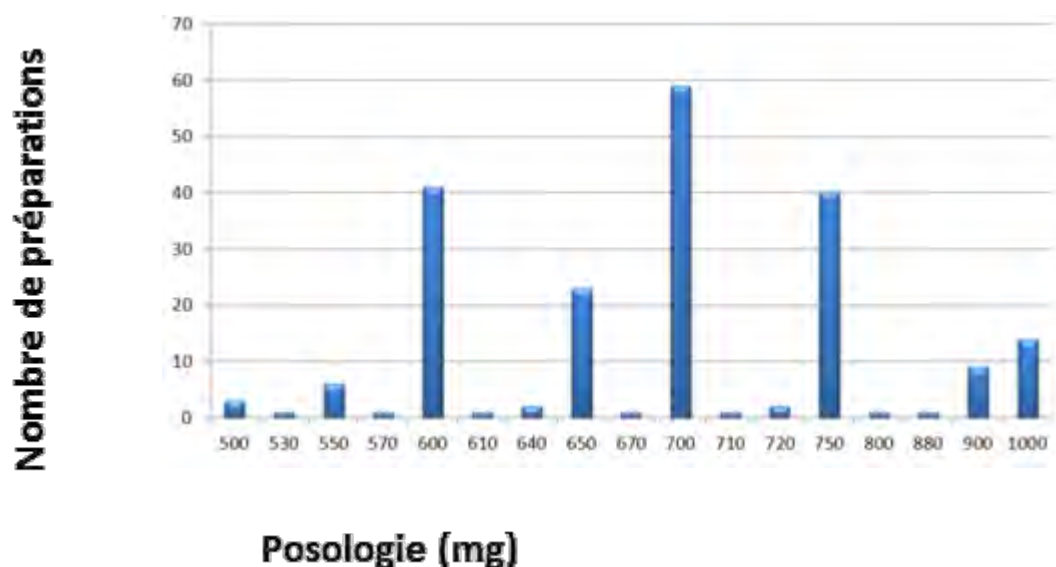


Figure 24 : Répartition des préparations de rituximab en juillet et août 2014

DSA	600 mg	650 mg	700 mg	750 mg
Nombre de préparations juillet – mi-septembre 2014	41 (20%)	23 (11%)	59 (29%)	39 (19%)

Progression dans les prescriptions de **650, 700 et 750 mg.**

570 et 610 mg aurait pu être arrondi à 600 mg

640 mg auraient pu être arrondis à 650 mg

670, 710 et 720 mg auraient pu être arrondis à 700 mg

8 préparations sur 206 (4%)
auraient pu être arrondies

Un réel effort a été réalisé sur le moment de validation des chimiothérapies par les hématologues. Ils ont fait le choix de valider le vendredi pour toute la semaine suivante. Cela permet à la pharmacie de fabriquer les rituximab la veille de leur administration. Les doses ont été largement arrondies. Les quelques prescriptions de rituximab dont les posologies n'ont pas été arrondies sont considérées comme des oublis par l'équipe médicale.

2.2. Oxaliplatine

Juillet – Mi-septembre 2014 : 103 préparations

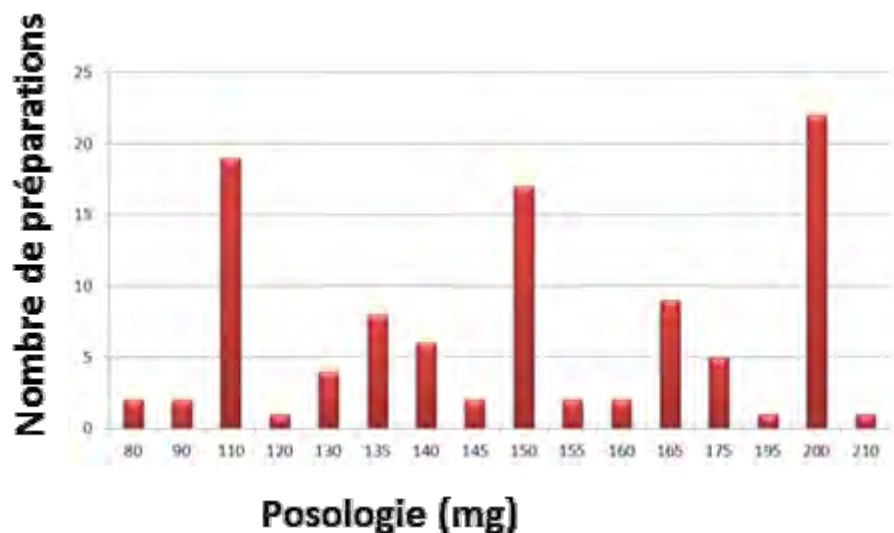


Figure 25 : Répartition des préparations d'oxaliplatine en juillet et août 2014

DSA	110 mg	150 mg	175 mg	200 mg
Nombre de préparations juillet – mi-septembre 2014	19 (19%)	17 (17%)	5 (5%)	22 (21%)

140, 145, 155 et 160 mg auraient pu être arrondis à 150 mg.

165 mg aurait pu être arrondi à 175 mg.

195 et 210 mg auraient pu être arrondis à 200 mg.

23 préparations sur 103 (22%)
auraient pu être arrondies

Les oncologues ne veulent pas valider les chimiothérapies la veille de l'administration à la différence des hématologues. En effet, ils ont besoin des résultats biologiques datant du jour-même, car les molécules utilisées sont plus toxiques que les anticorps monoclonaux. Le moment de validation par les oncologues n'est donc pas vraiment compatible avec une fabrication la veille de l'administration. Les posologies d'oxaliplatine ont non seulement peu été arrondies, mais les validations n'ont pas été faites à temps pour permettre une fabrication la veille de l'administration.

2.3. Paclitaxel

Juillet – Mi-septembre 2014 : 82 préparations

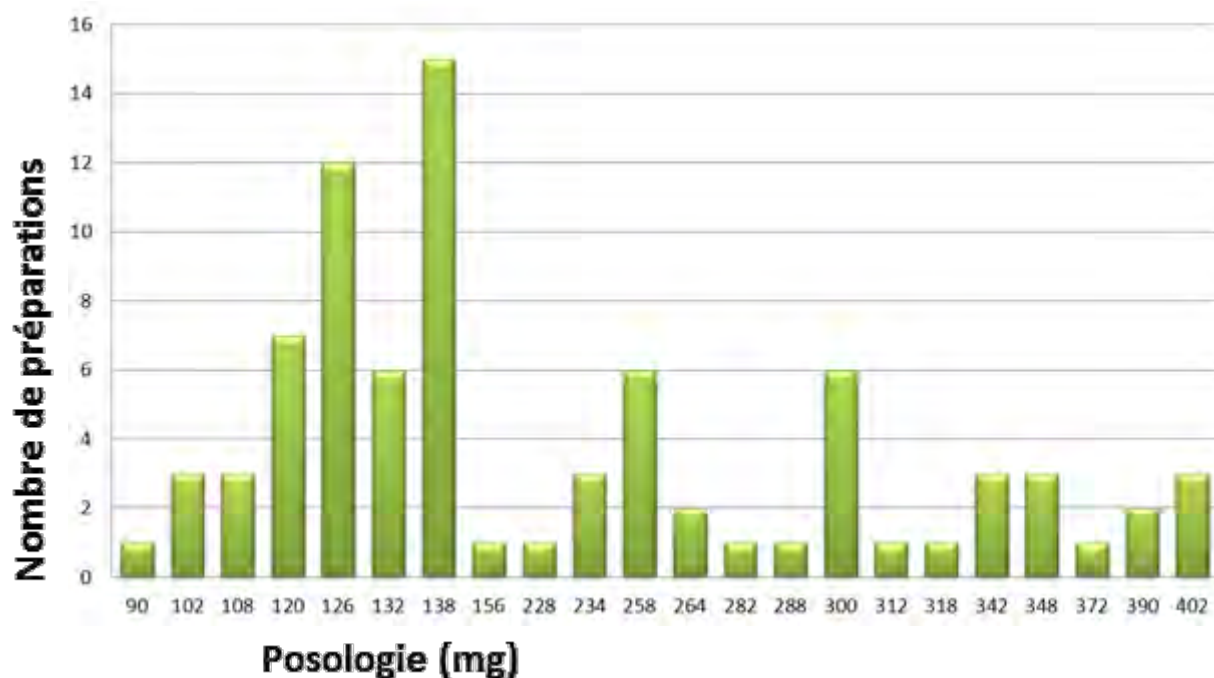


Figure 26 : Répartition des préparations de paclitaxel en juillet et août 2014

DSA	108 mg	120 mg	138 mg	300 mg
Nombre de préparations juillet – mi-septembre 2014	3 (4%)	7 (9%)	15 (18%)	6 (7%)

102 mg aurait pu être arrondi à 108 mg.

126 mg aurait pu être arrondi à 120 mg.

132 mg aurait pu être arrondi à 138 mg.

282, 288, 312 et 318 mg auraient pu être arrondis à 300 mg

25 préparations sur 82 (31%)
auraient pu être arrondies

D'après les oncologues, les arrondis de paclitaxel hebdomadaire ont clairement été oubliés.

Comme pour l'oxaliplatine, les contraintes liées à la toxicité des molécules utilisées empêchent les oncologues de valider les chimiothérapies la veille de l'administration.

2.4. Synthèse des résultats

	Nombre de préparations	% des posologies ayant été arrondies	% des posologies qui auraient pu être arrondies
Rituximab	206	79	4
Oxaliplatine	103	61	22
Paclitaxel	82	38	31

Tableau XIV : Prescriptions à DSA des molécules traceuses entre juillet et mi-septembre 2014

Les résultats sont très satisfaisants pour le rituximab, qui a largement été prescrit à DSA. En revanche la diffusion du concept est beaucoup plus difficile pour l'oxaliplatine et le paclitaxel.

En ce qui concerne les quatre autres molécules (cyclophosphamide, gemcitabine, carboplatine et 5 FU), on observe une trop grande diversité des posologies prescrites. Les recommandations d'arrondi de posologies n'ont pas été suivies, c'est pourquoi les résultats ne sont pas présentés ici. Il a donc été décidé de concentrer nos efforts uniquement sur les trois molécules traceuses.

2.5. Organisation

Cette 3^{ème} réunion a été l'occasion de réaliser un retour d'expérience au niveau pharmaceutique, médical et infirmier.

Les médecins devront valider les protocoles de chimiothérapie avant midi la veille de la venue du patient. Cela permet la fabrication par la pharmacie à J-1 de l'administration.

Lors de la validation pharmaceutique le pharmacien doit veiller à ce que les prescripteurs aient arrondi les posologies. En cas d'oubli, il contacte le praticien.

Cette consigne est difficilement réalisable en pratique par les oncologues, qui valident les protocoles avec les résultats des bilans sanguins (lesquels sont récupérés plutôt la veille au soir ou le jour même).

La pharmacie est satisfaite de la mise en place de cette période d'essai. La préparation des poches à J-1 permet de lisser l'activité. Ces poches sont fabriquées l'après-midi, lorsque l'activité est la moins intense.

Le problème des poches livrées en HDJ alors que le « OK administration » n'a pas été donné est soulevé lors de cette réunion : une préparation pourrait être administrée par erreur.

Pour éviter les accidents, il est confirmé que les poches ne seront pas livrées par la pharmacie tant que le médecin n'aura pas examiné le patient et donné son accord pour l'administration. Cela permettra aussi que les préparations à conserver au froid le soient dans des conditions optimales (réfrigérateur de l'URCC équipé d'une sonde de température).

Le circuit de validation des protocoles comprenant du rituximab est confirmé : le vendredi après-midi, les médecins valident pour toute la semaine. À J0, les fax sont envoyés à la pharmacie avec la signature du médecin.

3. Synthèse et poursuite jusqu'à fin octobre 2014

À l'issue de la 3^{ème} réunion du 19 septembre, il a été décidé de continuer l'arrondi des posologies et la préparation anticipée nominative à J-1 du rituximab, de l'oxaliplatine et du paclitaxel. Les résultats sont présentés dans les graphiques ci-dessous.

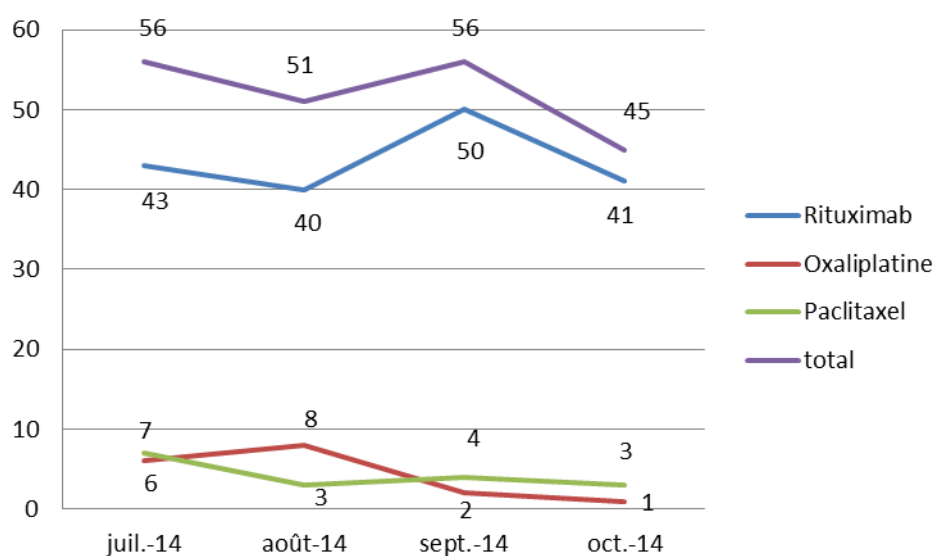


Figure 27 : Préparations à DSA réalisées en anticipé de juillet à octobre 2014

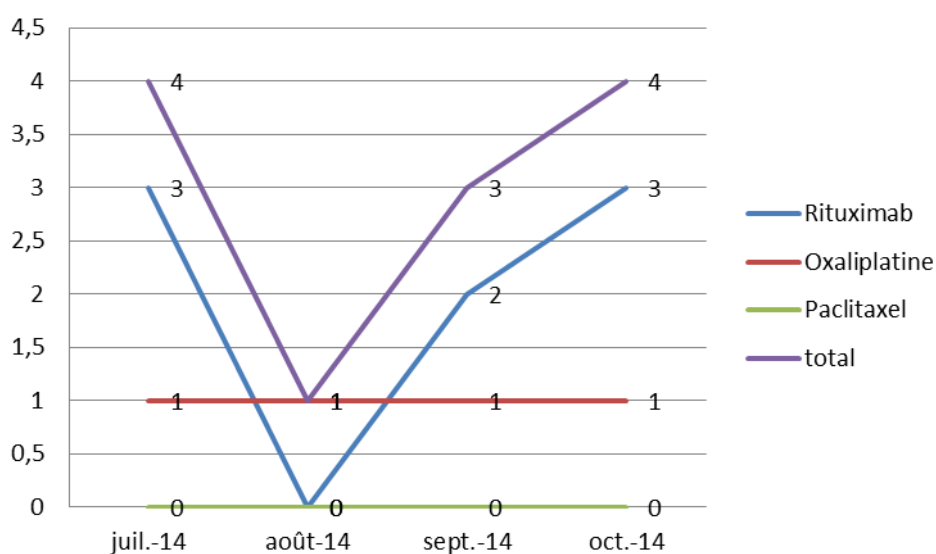


Figure 28 : Nombre de préparations à DSA réattribuées

Sur les quatre mois d'étude, une seule poche a été détruite. Il s'agit d'un oxaliplatine 175 mg. Le coût estimé de la perte financière est de 12,5 euros (les coûts de la poche et de la tubulure ne sont pas pris en compte).

Le tableau ci-dessous présente les préparations anticipées réalisées pour l'HDJ. Le pourcentage indiqué représente le nombre de rituximab anticipé sur tous les rituximab fabriqué pour l'HDJ.

Par exemple en juillet, 83 rituximab ont été préparés pour l'HDJ (ceux préparés pour les autres services de l'hôpital ne sont pas pris en compte). 43 ont été préparés en anticipé et à dose arrondie, ce qui signifie que 51,8% des rituximab préparés pour l'HDJ en juillet l'ont été en anticipé.

Mois	Préparations de rituximab réalisées pour l'HDJ	Préparations d'oxaliplatine réalisées pour l'HDJ	Préparations de paclitaxel réalisées pour l'HDJ
Juillet	83 rituximab, 43 anticipé (51,8%)	25 oxaliplatine, 6 anticipé (24,0%)	20 paclitaxel, 7 anticipé (35,0%)
Août	59 rituximab, 40 anticipé (67,8%)	30 oxaliplatine, 8 anticipé (26,7%)	19 paclitaxel, 3 anticipé (15,8%)
Septembre	70 rituximab, 49 anticipé (70,0%)	33 oxaliplatine, 2 anticipé (6,1%)	23 paclitaxel, 4 anticipé (17,4%)
Octobre	63 rituximab, 41 anticipé (65,1%)	25 oxaliplatine, 1 anticipé (4,0%)	24 paclitaxel, 3 anticipé (12,5%)

Tableau XV : Nombre de chimiothérapies à DSA préparées en anticipé pour l'HDJ

On observe que le taux de rituximab préparés en anticipé à DSA pour l'HDJ est relativement stable au cours des quatre mois d'observation. En revanche, pour l'oxaliplatine et le paclitaxel, le taux de préparation anticipé chute de façon importante entre juillet et octobre. Les oncologues reconnaissent ne pas avoir assez fourni l'effort de prescrire l'oxaliplatine et la paclitaxel à DSA. Le fait qu'ils doivent attendre d'avoir le bilan biologique du patient pour

valider le protocole de chimiothérapie joue un rôle important. Les hématologues peuvent quant à eux donner les « OK chimio » sans avoir le bilan biologique.

Une procédure a été rédigée par l'équipe de l'URCC pour encadrer la réattribution et le réétiquetage des préparations (Annexe 6).

4. Perspectives

Le recueil des données a été arrêté fin octobre 2014. Dans les cinq mois suivants, la prescription à doses standards arrondies et la préparation anticipée nominative se sont poursuivies. C'est pour le rituximab que les résultats sont les meilleurs. Le paclitaxel et l'oxaliplatine sont préparés à l'avance mais dans une moindre mesure, principalement en raison de la toxicité de ces deux molécules qui peut impliquer une réduction de posologie au dernier moment.

Les préparations dont l'administration a été annulée sont réattribuées. Excepté l'oxaliplatine 175 mg du mois de juillet, aucune poche n'a été jetée jusqu'à aujourd'hui.

Les difficultés rencontrées sont la compliance des médecins à arrondir les posologies et à prescrire suffisamment tôt pour permettre la préparation anticipée (avant midi la veille de l'administration), la toxicité de certaines molécules qui entraînent une réduction de dose le jour de la séance.

À l'issue de ce travail, l'objectif principal est d'étendre la préparation anticipée nominative à d'autres molécules. La prochaine molécule concernée est le trastuzumab administré en sous-cutané. Ce produit est prescrit à dose fixe, contrairement au trastuzumab IV, et possède une stabilité physico-chimique de quatre semaines. Ces deux points font du trastuzumab SC un excellent candidat à la préparation anticipée nominative.

Le bortezomib, commercialisé sous le nom de Velcade®, et destiné à une administration sous-cutanée, sera également proposé à la préparation anticipée à dose standard arrondie.

La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée est encore de 14 jours dans notre établissement, mais une étude récente a déterminé la stabilité de la solution de bortezomib à 21 jours (45).

Une autre molécule qui pourrait être concernée est le rituximab sous-cutané. Cette forme a été développée au cours des essais par le laboratoire en doses uniques. Les posologies fixes sont les suivantes :

LNH : 1400 mg en injection sous-cutanée

LLC : 1600 mg en injection sous-cutanée

À terme deux types de flacons seront disponibles, aux deux dosages. Dans le cas du LNH, la dose fixe de 1400 mg est la dose correspondant à la posologie IV de 375 mg/m² en termes d'AUC et de pharmacocinétique, ainsi qu'au niveau de saturation des récepteurs. En effet les concentrations sériques sont les mêmes, ce qui implique la même activité (46).

De nouvelles molécules anticancéreuses arrivent régulièrement sur le marché, les stabilités augmentent grâce à la réalisation de nouvelles études... rien n'est figé. Cela implique qu'une molécule qui ne peut pas être préparée de manière anticipée aujourd'hui le sera peut-être demain.

L'équipe de la pharmacie du CHV continuera à proposer à l'équipe médicale de nouvelles molécules à préparer en anticipé. Une communication constante entre le service de soins, l'HDJ d'onco-hématologie, et la pharmacie sera nécessaire pour mener à bien ce projet.

Dans une démarche d'amélioration de la prise en charge des patients en HDJ, notamment dans le cadre des Bonnes Pratiques Organisationnelles (BPO) éditées par l'ARS Ile-de-France en avril 2014 (47), un groupe de travail a été créé, baptisé le « Club HDJ ». La BPO numéro 7 de ce document traite de l'articulation des relations pharmacie – unité de soins pour un temps de délivrance optimisé. Cette fiche est présentée en annexe (Annexe 7).

Les réunions de ce groupe seront dans un premier temps bimensuelles, elles permettront l'élaboration d'un plan d'actions par les différents acteurs ainsi que le suivi de ces actions.

Différents résultats sont attendus : une meilleure qualité de la prise en charge du patient (réduire les temps d'attente), une amélioration des conditions de travail et un accroissement de la performance médico-économique de l'HDJ.

Ces réunions permettront aussi de définir un modèle d'organisation à atteindre pour le futur HDJ thérapeutique commun.

Des études sont en cours à la pharmacie du CHV pour optimiser le contrôle des préparations : comparaison de différentes méthodes de contrôle (contrôle vidéo, gravimétrie, contrôle analytique). La méthode sélectionnée permettra de s'affranchir du double contrôle visuel, et ainsi d'augmenter la sécurité des préparations, les machines étant moins faillibles que l'œil humain.

Cela permettra également de dégager du temps préparateur.

Actuellement à l'URCC, deux PPH réalisent la préparation des chimiothérapies tandis qu'un troisième prépare les plateaux et réalise le double contrôle visuel. Si un poste est libéré grâce à l'acquisition d'un système de double contrôle automatisé, il sera destiné à la préparation des anticancéreux en isolateur par un troisième manipulateur, ce qui sera indispensable lors de la montée en charge de l'activité.

Conclusion

Dans le contexte de création du nouvel HDJ commun au CHV, la pharmacie devra faire face à l'augmentation du nombre de préparations d'anticancéreux injectables prescrits. Le concept de préparation anticipée nominative à Doses Standards Arrondies a ainsi été adopté. Cette étude, menée sur une année, a permis la mise en place de la préparation nominative anticipée d'anticancéreux injectables à Doses Standards Arrondies pour trois molécules : le rituximab, l'oxaliplatine et le paclitaxel.

La constitution du groupe de travail pluridisciplinaire a permis d'impliquer chaque acteur du circuit des anticancéreux injectables en HDJ. Les liens entre la pharmacie et les services cliniques ont été renforcés.

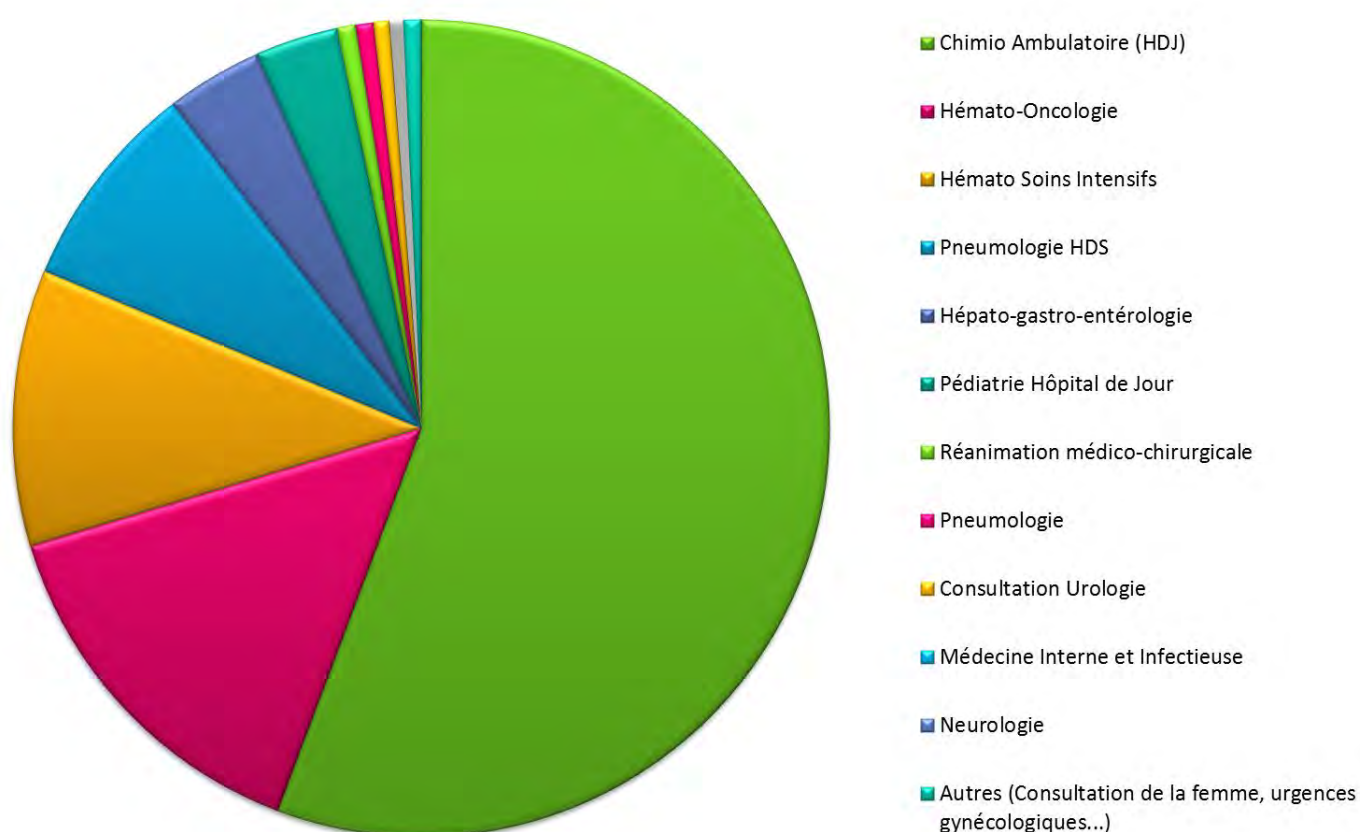
Ce travail a été présenté sous forme de communication affichée au congrès de l'Association des Pharmaciens Hospitaliers d'Ile de France (Annexe 8).

Le premier objectif dans le futur est d'étendre la préparation anticipée nominative à d'autres molécules. Le trastuzumab SC sera la prochaine molécule concernée, et sera suivie par le bortezomib SC et le rituximab SC.

La seconde perspective est la coordination du parcours des patients, notamment pour diminuer le taux d'annulation des séances en HDJ. L'organisation de l'HDJ sera revue dans le futur, avec un probable recrutement d'une infirmière qui sera chargée d'appeler les patients dans les jours précédant leur rendez-vous. Cela permettra de vérifier que l'intercure s'est bien déroulée et qu'ils pourront recevoir leur prochaine cure de chimiothérapie.

Annexes

Annexe 1 : Diversité des services de soin prescripteurs de chimiothérapies en 2014



Annexe 2 : Feuille de validation de la chimiothérapie destinée aux IDE de l'HDJ

EVALUATION CLINIQUE DU PATIENT EN CHIMIO-AMBULATOIRE

A transmettre à l'unité de préparation des chimiothérapies :

Fax : 7415

Patient :

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Heure de transmission de la
fiche au fax de la pharmacie :

Heure Réception 1^{ère} poche :

Date :

Heure d'arrivée du patient :

Constantes :

Poids actuel : kg (1)

Température $\geq 38^{\circ}\text{C}$

oui ☐

non ☐

Si AVASTIN :

TA $\geq 160/100$ mmHg

oui ☐

non ☐

BU : Alb $\geq$ +++

oui ☐

non ☐

Interrogatoire :

Hospitalisation pendant intercure

oui ☐

non ☐

Prise actuelle d'antibiotiques

oui ☐

non ☐

Saignement extériorisé

oui ☐

non ☐

Douleurs (apparition / majoration)

oui ☐

non ☐

Toux, crachats (apparition / majoration)

oui ☐

non ☐

Dyspnée (apparition / majoration)

oui ☐

non ☐

Difficultés alimentaires majeures (apparition / majoration) (2)

oui ☐

non ☐

Constipation ≥ 3 jours

oui ☐

non ☐

Diarrhées ≥ 4 par jour

oui ☐

non ☐

Vomissements persistants

oui ☐

non ☐

Mucite

oui ☐

non ☐

Neuropathie périphérique (apparition / majoration) (3)

oui ☐

non ☐

Céphalées persistantes (si intra-thévale)

oui ☐

non ☐

Troubles urinaires (apparition ou majoration)

oui ☐

non ☐

Lésions cutanées douloureuses (apparition ou majoration) (4)

oui ☐

non ☐

Décision infirmière $\Rightarrow$

FAX à la pharmacie ☐

ou

Attente du médecin ☐

Identification IDE :

Validation médicale :

Précisions sur les items du questionnaire :

Pour les items avec la mention « apparition ou majoration », il faut demander au patient une comparaison avec les sensations habituelles ou précédentes. Ex : « Votre douleur est-elle nouvelle ? Est-elle plus importante que celle habituelle ? Par rapport à la dernière cure, êtes-vous plus douloureux ? »

Points particuliers :

1. Le poids actuel doit être comparé à celui indiqué sur la prescription de chimiothérapie. Si la différence est supérieure à celle tolérée, la prescription de chimiothérapie doit être refaite.

Poids	Différence tolérée
40 à 50 kg	Moins de 4 kg
50 à 60 kg	Moins de 5 kg
60 à 70 kg	Moins de 6 kg
70 à 80 kg	Moins de 7 kg
80 à 90 kg	Moins de 8 kg
90 kg à 100 kg	Moins de 9 kg
100 à 110 kg	Moins de 10 kg
110 à 120 kg	Moins de 11 kg

2. **Difficultés alimentaires majeures** : patient n'arrivant plus à s'alimenter correctement : ne mange plus du tout, ne fait pas de repas entier, un seul repas par jour, manque total d'appétit.
3. **Neuropathie périphérique** : fourmillement, brûlures, troubles de la sensibilité, difficulté aux gestes fins. Troubles permanents, ou uniquement lors du froid ou du chaud.
4. **Lésions cutanées douloureuses** : brûlure, sécheresse cutanée et surtout des muqueuses, crevasses (mains et pieds), faux-panaris, décollement des ongles.

Annexe 3 : Questionnaire de demande d'informations sur la pratique du DB

Informations

https://docs.google.com/forms/d/13_O1a7x1SdaxLZMoDm7wHK...

Informations

Bonjour.

Je suis interne en pharmacie hospitalière.

Dans le cadre de ma thèse d'exercice, j'ai réalisé ce questionnaire de demande d'informations pour évaluer la mise en place de la standardisation des doses de chimiothérapies en milieu hospitalier.

Cela ne vous prendra que 3 minutes pour répondre mais m'aidera beaucoup.

Merci !

***Obligatoire**

1. A quel type d'établissement appartenez vous ? *

Une seule réponse possible.

- ☐ CHU
- ☐ Hôpital public / CHR
- ☐ Hôpital ou clinique privés / ESPIC

2. Quel est le nom de votre établissement ? *

3. Combien de lits au total compte votre établissement ?

4. Combien de lits MCO compte votre établissement ?

5. Contact *

Merci de préciser votre nom, au cas où j'aurai besoin de vous contacter

Activité

6. Disposez-vous d'une Unité de Reconstitution Centralisée ? *

Une seule réponse possible.

- ☐ Oui
- ☐ Non

7. Quel logiciel utilisez vous ?*Une seule réponse possible.*

- ☐ Chimio ®
- ☐ Asclepios ®
- ☐ Autre : _____

8. Combien de poches de chimiothérapies fabriquez-vous par an ? *

9. Avec quel équipement préparez-vous les chimiothérapies ?*Une seule réponse possible.*

- ☐ Isolateur
- ☐ Hotte à flux laminaire

10. Combien de postes de travail sont utilisés ?

nombre de postes utilisés en même temps

Personnel**11. Combien d'ETP préparateurs sont dédiés à la préparation des chimiothérapies ?**

12. Combien d'ETP pharmaciens et internes sont dédiés à la préparation des chimiothérapies ?

13. Combien d'externes en pharmacie sont dédiés à la préparation des chimiothérapies ?

Standardisation des doses**14. Utilisez-vous la standardisation de doses (Dose Banding) ? ****Une seule réponse possible.*

- ☐ Oui *Passez à la question 15.*
- ☐ Non *Passez à la question 18.*

Doses standardisées

15. Pour quelles molécules utilisez vous la standardisation de doses ? *

16. À quelles doses ? *

17. Utilisez-vous un dispositif de répartition automatisée ? *

Une seule réponse possible.

☐ Oui

☐ Non

Contrôle analytique

18. Réalisez-vous un contrôle analytique ? *

Une seule réponse possible.

☐ Oui

☐ Non

19. Si oui, libératoire ou post libératoire ?

Une seule réponse possible.

☐ Libératoire

☐ Post Libératoire

Préparation à l'avance

20. Indépendamment du Dose Banding, réalisez-vous la préparation anticipée pour les patients d'hôpital de jour à J-1 ? *

Une seule réponse possible.

☐ Oui

☐ Non

Fourni par



Annexe 4 : Proposition de doses arrondies, tableau destiné aux médecins
– 1^{ère} version

**FABRICATION DES CHIMIOOTHERAPIES : PROPOSITION DE
DOSES ARRONDIES**

Molécules	Doses arrondies (en mg)				
5 FU bolus	550	600	650	700	750
5 FU Diffuseur	3000	3500	3850	4200	4650
Carboplatine	350	400	450	520	600
Cyclophosphamide (Endoxan®)	500	900	1000	1140	1300
Gemcitabine (Gemzar®)	1400	1500	1700	1800	2000
Irinotécan (Campto®)	140	220	240	280	320
Oxaliplatine	110	150	175	200	
Paclitaxel (Taxol®)	108	120	138	300	
Rituximab (Mabthera®)	600	650	700	750	

Annexe 5 : Proposition de doses arrondies, tableau destiné aux médecins
– 2ème version

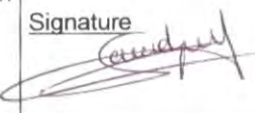
**FABRICATION DES CHIMIOOTHERAPIES : PROPOSITION DE
DOSES ARRONDIES**

Molécules	Doses arrondies (en mg)				
5 FU bolus	550	600	650	700	750
Carboplatine	350	400	450	520	600
Cyclophosphamide	500	900	1000	1140	1300
Gemcitabine	1400	1500	1700	1800	2000
Oxaliplatine	110	150	175	200	
Paclitaxel	108	120	138	300	
Rituximab	600	650	700	750	

3 molécules traceuses qui seront dès le 1^{er} juillet 2014 préparées à l'avance par
la pharmacie :

Rituximab, Paclitaxel et Oxaliplatine

Annexe 6 : Procédure de réattribution et réétiquetage des préparations de chimiothérapie au CHV

	PHARMACIE		<i>Instruction n° PHA / 3077</i>
	Rédacteurs : A.DELDICQUE, C. CADOT Fonctions : Interne en pharmacie, Pharmacien Signatures  	Approbateur : F.SAMDJEE Fonction : Chef de service Signature 	Version : 1 Date de création : 31/03/2015
			Liste de diffusion : Préparateurs, pharmaciens
REATTRIBUTION ET ETIQUETAGE DES PREPARATIONS DE CHIMIOTHERAPIE			

OBJET

Définir les règles de réattribution ou d'étiquetage des préparations de cytotoxiques en dehors de l'isolateur.

DOMAINE D'APPLICATION

L'Unité de Reconstitution des Cytotoxiques de la Pharmacie à Usage Intérieur du CHV.

DESCRIPTION

Ces procédures ne doivent pas concerner les préparations pour administration par voie intrathécale.

1/ Etiquetage d'une préparation en cas de non stérilisation de l'étiquette

La préparation non étiquetée est sortie de l'isolateur.

Sur la paillasse de la zone à atmosphère contrôlée, le préparateur dispose un champ stérile. Il met une paire de gants propres. Il s'assure qu'aucune autre préparation n'est à proximité.

Il ouvre le sac de suremballage, sort la préparation en évitant de trop la manipuler (notamment en sortant seulement la moitié de la poche), réalise l'étiquetage de la préparation à la vue de la fiche de fabrication. Le préparateur la transmet ensuite au pharmacien accompagnée de la fiche de fabrication.

2/ Réattribution d'une préparation nominative pour un autre patient

Le pharmacien valide la prescription, imprime la fiche de fabrication avec les étiquettes au nom du patient.

Il s'assure que la préparation déjà fabriquée est strictement identique à la nouvelle fiche de fabrication et change manuellement la date de péremption le cas échéant. Il transmet au préparateur dans la ZAC la préparation à réétiqueter et la nouvelle fiche de fabrication.

Le pharmacien transmet au préparateur la préparation à ré-étiqueter et la nouvelle fiche de fabrication dans la ZAC.

Sur la paillasse de la ZAC, le préparateur dispose un champ stérile. Il met une paire de gants propres. Il s'assure qu'aucune autre préparation n'est à proximité.



PHARMACIE

Instruction n° PHA / 3077
Version : 1

REATTRIBUTION ET ETIQUETAGE DES PREPARATIONS DE CHIMIOOTHERAPIE

Il ouvre le sac de suremballage, sort la préparation en évitant de trop la manipuler (notamment en sortant seulement la moitié de la poche), décolle l'ancienne étiquette afin de la remplacer par celle du nouveau patient. Il prend soin de bien refermer le sac de suremballage et la transmet ensuite au pharmacien accompagnée de la fiche de fabrication et de l'ancienne étiquette.

Le pharmacien note sur la fiche de fabrication du nouveau patient : « Réattribution de la préparation n°XXXX » et colle l'ancienne étiquette dos.

Ensuite, il fait un retour sur les logiciels Pharma et Chimio du ou des flacons sortis sur la fiche de fabrication.

Cette étape de réattribution ne peut se faire qu'une seule fois. Si la préparation ré-étiquetée n'est pas administrée, elle est jetée dans la filière des déchets CMR.

Annexe 7 : BPO numéro 7 issue du Recueil de bonnes pratiques organisationnelles sur l'Optimisation des cures de chimiothérapies en Hôpital De Jour. Document édité par l'ARS Ile-de-France (Avril 2014)

LES BONNES PRATIQUES ORGANISATIONNELLES

BPO n° 7

ARTICULER LES RELATIONS PHARMACIE – UNITE DE SOINS POUR UN TEMPS DE DELIVRANCE OPTIMISE

LA PROBLEMATIQUE

Anticiper la prise d'information nécessaire de telle manière à anticiper la reconstitution des poches et, ce faisant, lisser l'ensemble du processus : de la commande à la livraison du produit dans le service. Cette pratique n'est cependant pas envisageable face à l'ensemble des situations et dépend principalement de deux facteurs :

- La prise en charge effective du patient
- Le type de produit à reconstituer : standard, onéreux, stable.

L'ORGANISATION CIBLE VERS LAQUELLE TENDRE

Optimiser la relation de production avec la PUI induit :

- Identifier les produits dont la reconstitution peut être anticipée

Liste des produits onéreux

Liste des molécules instables

- Communiquer sur le temps de préparation des médicaments
- Articuler la planification de la venue des patients en fonction de l'anticipation de la préparation par la pharmacie :
Quand une production de poche ne peut être réalisée les jours précédents, il s'agit de bien identifier le moment le plus pertinent pour passer commande.

LES GAINS ATTENDUS

Côté PUI : lisser l'activité en pharmacie et, ce faisant, éviter les pics de charge

Côté Hôpital de jour : faciliter l'obtention des produits en temps voulu et, par là même, limiter le temps d'attente/présence du patient dans le service.

MISE EN ŒUVRE

	☹	☺	☺	☺
DIFFICULTES DE MISE EN ŒUVRE		✓		
IMPACT ATTENDU			✓	
CELERITE DES RESULTATS		✓		

ANALYSE DÉCISIONNELLE

FORCES	FAIBLESSES
Favorise l'articulation entre deux maillons essentiels du parcours	Nécessite un travail initial de partage des modes de fonctionnement pouvant être perçu comme trop chronophage
OPPORTUNITES	MENACES
-	-

Une pratique de ce type induit une vigilance particulière quant aux horaires de fonctionnement de la bulle. En effet, il s'agit d'obtenir les OK préparations au plus tôt, selon les modes de fonctionnement adoptés par les établissements. Cela peut se traduire de différentes façons selon les services concernés.

Annexe 8 : Communication affichée au congrès de l'APHIF 2014 (Association des Pharmaciens Hospitaliers d'Ile de France).



Bibliographie

1. Les bonnes pratiques de préparation. AFSSaPS
(3 décembre 2007)
2. Cahier des charges relatif à la création d'un réseau de santé tri-thématique sur le sud des Yvelines.
(17 septembre 2014) www.ars.iledefrance.sante.fr
3. FALCK K., GRÖHN P., SORSA M., VAINIO H., HEINONEN E., HOLSTI L.R.
Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs.
The Lancet, Volume 313, Issue 8128, Pages 1250 - 1251, (9 June 1979).
4. PINKEL D.
The use of body surface area as a criterion of drug dosage in cancer chemotherapy.
Cancer Res (August 1958) 18; 853 .
5. MOSTELLER R.D.
Simplified calculation of body-surface area.
N. Engl. J. Med. 317, 1098 (1987).
6. DUBOIS D., DUBOIS E.F.
A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known.
Archives of Internal Medicine 17, 863–71 (1916).
7. VERBRAECKEN J., VAN DE HEYNING P., DE BACKER W., VAN GAAL L.
Body surface area in normal-weight, overweight, and obese adults.
A comparison study. Metabolism — Clinical and Experimental 55 (4), 515–24 (Apr 2006).
8. GEHAN E.A., GEORGE S.L.
Estimation of human body surface area from height and weight.
Cancer Chemother. Rep. 54: 225-35 (1970).

9. HAYCOCK G.B., SCHWARTZ G.J., WISOTSKY D.H.

Geometric method for measuring body surface area : a height-weight formula validated in infants, children and adults.

J Pediatr. 93, 62-66 (1978).

10. BOYD E.

The Growth of the Surface Area of the Human Body.

University of Minnesota. The Institute of Child Welfare, Monograph Series, No. x. London: Oxford University Press. (1935).

11. SCHLICH E., SCHUMM M., SCHLICH M.

3-D-Body-Scan als anthropometrisches Verfahren zur Bestimmung der spezifischen Körperoberfläche.

Ernährungs Umschau 57, 178-183 (2010).

12. FUJIMOTO S., WATANABE T., SAKAMOTO A., YUKAWA K., MORIMOTO K.

Studies on the physical surface area of Japanese.

Calculation formulae in three stages over all ages Nippon Eiseigaku Zasshi, 5: 443–50 (1968).

13. FURQAN M., HAQUE A.

Surface area in children: a simple formula.

Indian pediatrics 46 (12): 1085-7. (Dec 2009). PMID 19430073. Page consultée le 12/01/2014.

14. SACCO J.J., BOTTEN J., MACBETH F., BAGUST A., CLARK P.

The Average Body Surface Area of Adult Cancer Patients in the UK: A Multicentre Retrospective Study.

PLoS One 5 (1): e8933. doi:10.1371/journal.pone.0008933. PMID 20126669. (28 Jan 2010).

Page consultée le 12/01/2014.

15. CANAL P., GAUTIE L., GREGOIRE N., PERDAEMS N., CHATELUT É.

Actualités en pharmacocinétique des médicaments anticancéreux.

s.l. : Laboratoire de pharmacologie, Institut Claudius-Regaud, 20-24, rue du Pont-Saint-Pierre, 31052 Toulouse Cedex. Bulletin du Cancer. Volume 86, Numéro 1, 85-9, (Janvier 1999), Actualités en Cancérologie.

16. LOOS W.J., DE JONGH F.E., SPARREBOOM A. et al.

Evaluation of an alternate dosing strategy for cisplatin in patients with extreme body surface area values.

J Clin Oncol. (2006) ; 24:1499-1506

17. BAKER J.P., JONES S.E.

Rationalisation of chemotherapy services in the University Hospital Birmingham National Health Science Trust. doi: 10.1177/107815529800400101 J Oncol Pharm Pract March 1998 vol. 4 no. 1 10-14.

18. PLUMRIDGE R.J., SEWELL G.J.

Dose-banding of cytotoxic drugs: a new concept in cancer chemotherapy.

s.l. : American Journal of Health-System Pharmacy (2001), 58, 1760-1764. Am J Health Syst Pharm. (2001 Sep 15);58(18):1760-4..

19. SEWELL G.J.

Impact clinique de la standardisation des doses.

Kingston University and Plymouth Hospitals Trust, UK. Intervention au congrès du GERPAC, (2006).

20. KAESTNER S.A., SEWELL G.J.

Chemotherapy dosing part II: alternative approaches and future prospects.

Clin Oncol (R Coll Radiol). (2007 Mar); 19 (2) : 99-107.

21. CHATELUT E., WHITE-KONING M.L., MATHIJSEN R.H. et al.

Dose banding as an alternative to body surface area-based dosing of chemotherapeutic agents.

Br J Cancer. 2012 Sep 25;107(7):1100-6. doi: 10.1038/bjc.2012.357. Epub (2012 Aug 28).

22. ISMAEL G., HEGG R., MUEHLBAUER S. et al.

Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial.

s.l. : Lancet Oncol. (2012 Sep);13(9):869-78. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70329-7. Epub 2012 Aug 9.

23. HIRTE H.W., KAGOMA S., ZHONG L. et al.

Dose banding of chemotherapy doses at the Juravinski cancer centre.

Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), (2006): 6099

24. QUEBBEMAN E.J., HAMID A.A., HOFFMAN N.E., AUSMAN R.K.

Stability of fluorouracil in plastic containers used for continuous infusion at home.

Am J Hosp Pharm. 1984 Jun; 41(6) : 1153-6.

25. SHARABI M., RAHAL A., ORVEN Y., BRANDELY M.L., CHAST F.

Standardisation des doses de rituximab.

Communication affichée, congrès SFPO, 11, 12 et 13 décembre 2013, Cité Universitaire Internationale de Paris

26. JACCOULET E., GUIRAO S., MORAND K., ASTIER A., PAUL M.

Stabilité d'un anticorps monoclonal d'intérêt thérapeutique après reconstitution: le rituximab.

Communication affichée. SFPO Congress (2009)

27. PAUL M., VIEILLARD V., JACCOULET E., ASTIER A.

Physicochemical and biological stability of diluted rituximab solutions stored 6 months at 4°C.

Communication affichée. ECCO Congress Stockholm 2011

28. PAUL M., VIEILLARD V., JACCOULET E., ASTIER A.

Long-term stability of diluted solutions of the monoclonal antibody rituximab.

Int J Pharm 2012 ; 436, 1-2: 282-290.

29. DINNE L.M.

Dose banding of gemcitabine

EAHP (2007); 2 : 52

<http://archive.eahp.eu/content/download/25375/165741/file/PRI52.pdf>

Page consultée le 12/01/2014

30. KAESTNER S., SEWELL G.

Dose-banding of carboplatin: rationale and proposed banding scheme.

J Oncol Pharm Pract June (2007) vol. 13 no. 2, 109-117

doi: 10.1177/1078155207080801

31. KAESTNER S., SEWELL G.

A sequential temperature cycling study for the investigation of carboplatin infusion stability to facilitate 'dose-banding'.

J Oncol Pharm Pract June (2007) vol. 13 no. 2, 119-126

doi: 10.1177/1078155207080803

32. POULIQUEN A.L., ESCALUP L.

Dose standardisation of anticancer drugs.

International Journal of Clinical Pharmacy (2011) 33 : 221-228

33. JENKINS P., WALLIS R.

Dose-rounding of adjuvant chemotherapy for breast cancer : an audit of toxicity. Journal of Oncology Pharmacy Practice (2010) 16 : 251-255

34. GUINTO J.B.

A perspective on Dose-Banding.

Journal of the NCCN (2013) 11 : 357-359

35. FAURE S. ET NOIREZ V.

Préparations hospitalières de médicaments anticancéreux à doses standardisées ou « dose-banding », Etude pilote à l'Hôpital Bon-Secours du CHR de Metz-Thionville.

Techniques hospitalières (2010) 719 : 27-34

36. DOOLEY M.J. et al.

Implications of dose rounding of chemotherapy to the nearest vial size.

Support Care Cancer (2004) 12 : 653-656

37. SEWELL G.J., KAESTNER S.

Dose-banding of cancer chemotherapy.

Hospital Pharmacy Europe (2010) 51 : 31-32

38. Dossier technique Freeflex® 2003

Laboratoire Fresenius Kabi

39. Etude de stabilité des médicaments en Ecoflac® 2001

Laboratoire B Braun

40. Etude complémentaire de stabilité physico-chimique après dilution de Gemcirena 38 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion.

Laboratoire Fresenius - personal communication 2010

41. Stabilité physico-chimique de la gamme oncologie Ebewe Pharma France après dilution.

Laboratoire Ebewe Pharma 2009

42. Résumé des études de stabilité. 2014

Laboratoire Accord

43. Lettre : Données de stabilité hors RCP de Paclitaxel Hospira 6mg/ml, solution à diluer pour perfusion. 2014
Laboratoire Hospira.

44. PRAT J., PUJOL M ., GIRONA V., MUNOZ M., SOLE L-A.
Stability of carboplatin in 5% glucose solution in glass, polyethylene and polypropylene containers.
J Pharm Biomed Anal (1994) 12, 1: 81-84.

45. WALKER S., CHARBONNEAU L., LAW S.
Stability of Bortezomib 2,5 mg/mL in vials and syringes stored at 4°C and room temperature (23°C).
CJHP (The Canadian Journal of Hospital Pharmacy) – Vol 67, N°2 – March-April 2014

46. SALAR A., AVIVI I., LAROUCHE J-F., JANIKOVA A., PEREIRA J., et al.
Final Results of the BP22333 Study Demonstrate Non-Inferior Pharmacokinetics (PK) and Safety of Subcutaneous (SC) Administration of Rituximab Compared with Intravenous (IV) Administration As Maintenance Therapy in Patients with Follicular Lymphoma (FL).
Abstract 1641 - 2012 ASH Annual Meeting and Exposition – Atlanta, GA – December 8-11, 2012.

47. Optimisation des cures de chimiothérapies en Hôpital De Jour
Recueil de bonnes pratiques organisationnelles
Avril 2014. Document édité par l'ARS Ile-de-France

RÉSUMÉ

Le concept de Doses Standards Arrondies (DSA), avec préparation anticipée nominative, a été envisagé au Centre Hospitalier de Versailles pour réduire le délai d'attente entre le «OK Chimio» et l'administration, notamment en hôpital de jour, lisser l'activité croissante au sein de l'Unité de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques (+13%) et réattribuer plus facilement les poches non administrées.

Un groupe de travail pluridisciplinaire (personnel médical et paramédical) a été constitué. Plusieurs molécules ont été retenues, selon des critères de stabilité physico-chimique après dilution, fréquence et homogénéité des doses prescrites, ordre d'administration dans les protocoles, durée de perfusion et coût. Plusieurs DSA ont été déterminées, grâce à l'étude rétrospective des posologies prescrites sur les trois dernières années, en acceptant un maximum de variation de 5% entre la DSA et la dose calculée selon la surface corporelle. Les intervalles de doses calculés ont ensuite été ajustés pour obtenir des intervalles sans chevauchement et adaptés aux posologies prescrites.

Le premier mois de test, les médecins ont arrondi les posologies de huit molécules. À l'issue de cette période, le groupe de travail a mis en évidence la faisabilité pour trois molécules seulement : le rituximab, l'oxaliplatine et le paclitaxel. La préparation anticipée avec DSA a alors été mise en place pour les molécules retenues.

Dès lors que la pharmacie a commencé la préparation anticipée, l'activité de l'URCC a été lissée. L'organisation est en revanche complexe pour les médecins qui doivent anticiper les validations. Des réflexions sont menées pour étendre ce travail à d'autres molécules ainsi que pour réorganiser le fonctionnement de l'HDJ.

DISCIPLINE

Pharmacie Hospitalière

MOTS CLÉS

Standardisation des doses, « Dose Banding », anticancéreux, préparation anticipée, optimisation.

ADRESSE DE L'AUTEUR

Marie CALLANQUIN
236 rue d'Estienne d'Orves
92700 COLOMBES