

Table des matières

La SFPO	
Contacts	3
Présentation de la SFPO	4
Ordre du Jour de l'assemblée générale	6
Programme des journées 2009	7
Communications orales	9
Communications affichées	17
Liste des participants	112
Index des auteurs	120

CONTACTS – Membres du Conseil d'Administration

Président :

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

Vice-Président :

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

Trésorier :

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

Trésorière adjointe :

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

Secrétaires:

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

Dr D. PREBAY

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

Autres membres du CA :

Dr C. BARDIN
Hotel Dieu AP-HP
1 place du Parvis Notre Dame
75004 PARIS
Christophe.bardin@hdt.aphp.fr

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

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

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

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

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

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

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

Représentant français à l' ESOP
European Society of Oncology Pharmacy



LA SFPO

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

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

SES OBJECTIFS

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

SES ACTIVITES

Manifestations :

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

Journées : Depuis 2008, la SFPO organise une journée d'information l'année suivant le congrès.

Groupes de travail :

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

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

Publications :

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

La SFPO en EUROPE

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

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

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

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

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

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

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

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

ADHESION SFPO - ESOP

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

Le montant annuel de la cotisation est de 30 euros.

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

ASSEMBLEE GENERALE

Société Française de Pharmacie Oncologique

Jeudi 15 octobre 2009 18h00 – 19h00

Ordre du jour :

- Accueil : F. PINGUET - Président

- Rapport Financier : J.F LATOUR - Trésorier

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

- Perspectives

- Questions diverses

PROGRAMME des Journées 2009

Judi 15/10

- 9 h - 9 h 10 *Ouverture des Journées* - D^e F. PINGUET (Montpellier)
- 9 h 10 - 9 h 50 Standards dans le cancer du sein - D^e W. JACOT (Montpellier)
- 9 h 50 - 10 h 30 Syndromes myélodysplasiques - D^e N. VEY (Marseille)
- 10 h 30 - 11 h Pause
- 11 h - 11 h 45 Symposium SANOFI-AVENTIS : Le meilleur médicament, c'est moi ! - D^e P. BEN SOUSSAN (Marseille)
- 11 h 45 - 12 h 30 Avancées des thérapies ciblées - P^e J.C. SORIA (Villejuif)
- Déjeuner dans les stands et les posters
- 14 h - 15 h 30 Ateliers
1. Atelier EBEWE: management du risque cytotoxique - Coord : D^e J.F. LATOUR (Lyon)
 2. Education thérapeutique - Coord : D^e R. CHEVRIER (Clermont Ferrand)
 3. Nouvelles exigences : répondre par l'organisation - Coord : D^e F. BLANC-LEGIER (Avignon)
 4. Doses arrondies - Coord : D^e I. MADELAINE (Paris) - D^e L. ESCALUP (Paris)
- 15 h 30 - 16 h 10 Symposium LILLY : Production industrielle des cytotoxiques - Applications thérapeutiques - D^e J. SAVARIN (Fegersheim)
- 16 h 10 - 16 h 30 Pause
- 16 h 30 - 18 h Reprise des ateliers
- 18 h *Assemblée générale de la SFPO*
- 20 h 30 Rencontre conviviale au Château de La Napoule

Vendredi 16/10

- 8 h 30 - 9 h 10 Marqueurs moléculaires de la réponse à la chimiothérapie - D^e JP. DELORD (Toulouse)
- 9 h 10 - 10 h 30 Communications orales sélectionnées - P^e A. ASTIER (Paris)
- 10 h 30 - 11 h Pause
- 11 h - 11 h 45 Symposium ROCHE : Nouvelles molécules, actualités et perspectives - D^e AZURLO
- 11 h 45 - 12 h 30 Prise en charge actuelle des métastases osseuses - P^e J.L. LAGRANGE (Paris)
- Déjeuner dans les stands et les posters
- 14 h - 14 h 40 Symposium PHARMAMAR : Sarcome des tissu mous métastatiques - état des lieux dans la prise en charge - D^e A. ITALIANO (Bordeaux) - D^e A. LE CESNE (Villejuif)
- 14 h 40 - 15 h 10 *Remise des prix des posters et bourses de recherche*
- 15 h 10 - 15 h 50 Cancers de la thyroïde : aspects économiques - D^e I. BORGET (Paris)
- 15 h 50 - 16h *Clôture du congrès*

Comité Organisation :

- Pr Alain Astier
- D^r Jean-François Latour
- D^r Catherine Ollivier
- D^r Frédéric Pinguet
- D^r Christine Pivot

Comité Scientifique :

- Pr Philippe Arnaud
- Pr Alain Astier
- Pr Diane Braguer
- Pr Jean-Louis Cazin
- D^r Isabelle Madelaine
- D^r Frédéric Pinguet
- Pr Marie-Claude Saux
- D^r Jean Vigneron

Modérateurs

Jeudi matin :

Pr D. Braguer (Marseille) – D^r C. Bardin (Paris)

Vendredi matin :

Pr P. Arnaud (Paris) – D^r D. Prebay (Strasbourg)

Vendredi après-midi :

Pr J.L. Cazin (Lille) – D^r P. Tilleul (Paris)

Communications Orales

LE VEGF REGULE LA DYNAMIQUE ET LA FONCTION DES MICROTUBULES ENDOTHELIAUX VIA LES PROTEINES EB A L'EXTREMITÉ + DES MICROTUBULES.

Géraldine GAUTHIER, Pascal VERDIER-PINARD, Diane BRAGUER and Stéphane HONORE
Service Pharmacie, CHU la Timone, 264 rue St Pierre, 13385 Marseille 05 ; INSERM 911,
Centre de Recherche en Oncologie biologique et Oncopharmacologie, Université de la
méditerranée, 27 bd Jean Moulin 13005 Marseille

Introduction : Le VEGF "Vascular Endothelial Growth Factor" est un des principaux régulateurs de la néo-angiogenèse tumorale, induisant la prolifération et la migration des cellules endothéliales. Les microtubules (MTs) sont des composants dynamiques du cytosquelette impliqués dans la division et la migration cellulaire, processus jouant un rôle capital dans la progression tumorale et la dissémination métastatique. Nous avons précédemment montré que les agents anti-microtubules produisaient leurs effets antiangiogéniques et anti-migratoires en augmentant la dynamique des microtubules et diminuant la localisation des protéines EB à leur extrémité + entraînant une diminution de leur capture au niveau des sites d'adhérence cellulaire (1-3). Cependant, le rôle des facteurs solubles du microenvironnement tumoral et notamment le VEGF sur le réseau microtubulaire reste à déterminer.

Matériel et méthodes : Nous avons analysé par imagerie cellulaire sur cellules HUVEC vivantes, les effets du VEGF sur la dynamique des microtubules et des protéines EB. Nous avons ensuite étudié les modifications post-traductionnelles de EB1 par électrophorèse 1D et 2D.

Résultats : L'inhibition du VEGF autocrine (VEGF trap) induit une augmentation importante de la dynamique des MTs (+ 43%). A l'opposé, l'ajout de VEGF (10 ng/ml) sur les cellules HUVEC induit une diminution de la dynamique des MTs. Cette diminution de la dynamique des MTs implique notamment une stabilisation (capture) des extrémités + des MTs au niveau des sites d'adhérence cellulaire périphériques. De plus, le VEGF entraîne une augmentation de la longueur des « comètes » EB1 à l'extrémité + des MTs (+ 32%) indépendante de son niveau d'expression suggérant que le VEGF agit en régulant des modifications post-traductionnelles de EB1. Par électrophorèse 2D, nous avons pu démontrer que EB1 existait avec plusieurs modifications post-traductionnelles dans les cellules endothéliales. La caractérisation de ces modifications post-traductionnelles et les effets du VEGF et des agents anti-microtubules sur ces modifications post-traductionnelles sont en cours d'étude.

Discussion/conclusion : Nos résultats démontrent que le VEGF et les agents anti-MTs ont des effets opposés sur la dynamique des microtubules et d'EB1 suggérant un bénéfice thérapeutique à l'association des agents anti-MTs aux inhibiteurs du VEGF. De plus, nos résultats démontrent que les MTs et EB1 intègrent les signaux du microenvironnement tumoral et placent les protéines EB comme des cibles thérapeutiques potentielles. 1-Pourroy B, et al 2006. Cancer Res. 66(6):3256-63 ; 2: Pasquier E, et al 2005. Cancer Res. 15;65(6):2433-40. ; 3: Honoré S, et al 2008. Mol Cancer Ther. 7(7):2080-9

EVALUATION DES PRESCRIPTIONS DE CHIMIOThERAPIES ANTICANCEREUSES DANS LES DERNIERES SEMAINES DE VIE.

S.Drouot, N. Louda, AL. Pouliquen, P. Faure, JL. Misset, I. Madelaine

Service d'Oncologie Médicale, Service Pharmacie, Hôpital Saint-Louis. 1, av Claude Vellefaux, 75475. Paris Cedex 10

Contexte/ Introduction: Selon le récent rapport d'évaluation du plan cancer 2003-2007, une régulation des dépenses associées aux molécules facturées hors GHS passe par la réévaluation du bénéfice réel de ces traitements (ttt) en regard de la qualité de vie induite, notamment pour les patients (pts) en fin de vie et/ou à des stades très avancés de maladie. L'intervalle entre le dernier ttt et le décès étant un indicateur de qualité de soin en fin de vie, nous avons évalué les caractéristiques des derniers ttt reçus par les pts décédés dans le service d'oncologie médicale de l'hôpital Saint-Louis entre janvier et août 2009.

Matériel et méthodes: Nous avons collecté les données sur une période de 3 mois avant chaque décès et précisé les taux d'initiation de chimiothérapies (CT) à 28 jours et d'administration de CT à 14 jours. Pour chaque patient a été recueilli son âge, la nature de son cancer, les caractéristiques de sa séquence thérapeutique ainsi que le taux de présentation en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) de la dernière séquence de ttt (> 3mois).

Résultats : Vingt-sept sujets sont décédés dans le service d'oncologie médicale sur ces 8 mois. Quatre patients n'ont pas été inclus : dans 3 cas, il ne s'agissait pas de leur service de prise en charge et dans 1 cas l'historique n'était pas accessible. Nous avons recueilli les données de 13 femmes (56,5 %) et 10 hommes (41,7 %), d'âge médian 56 ans (19-82). Il s'agissait de localisations primitives mammaires dans 9 cas (37,5 %), pulmonaires dans 3 cas (12,5 %), prostatique dans 1 cas (4,2 %), ovariennes dans 2 cas (8,3 %), rénales dans 2 cas (8,3 %), sans primitif isolé dans 3 cas (12,5 %), autres dans 16,7 % des cas. La part des schémas contenant exclusivement des AC facturés hors GHS représentait 78,6 % des ttts au cours des 3 derniers mois, voir 93,3 % des schémas si association aux CT facturées sur le GHS. Dans les 28 jours précédant le décès, une nouvelle ligne de CT était décidée pour 7 dossiers (30,4 %). Quatre (17,3 %) de ces 7 dossiers furent présentés en RCP contre 13 (56,5 %) dans les 16 autres cas. En tenant compte de tous les patients, la dernière attitude thérapeutique y fut validée dans 17 cas (73,9 %). Cinq pts (21,7 %) recevaient une CT dans les 14 derniers jours dont toutes se composaient uniquement de ttt facturés hors GHS. Pour ce sous groupe, l'âge < 50 ans semblerait être un facteur prédictif de ttt à la limite de la significativité (OR= 7,5, IC 95 % 0,999-56,3) contrairement au sexe (OR=1,95 IC:0,4-9,5)

Discussion/Conclusion : Avec 21,7 % (> 10 %) de CT les 14 derniers jours et 30,4 % (> 2 %) de nouvelles lignes thérapeutiques dans les 28 derniers jours, notre étude traduit la difficulté à anticiper le décès et à décider l'arrêt du ttt. Pour les situations de recours, l'âge (< 50 ans) des pts reste un facteur décisionnel important sur l'attitude thérapeutique décidée en fin de vie. En composant près de 80 % des ttt reçu au cours des 3 derniers mois, les médicaments innovants et onéreux apparaissent de premier recours dans ces ultimes tentatives (souvent vaines).

CONTROLE ANALYTIQUE DES CHIMIOTHERAPIES ANTI-CANCEREUSES INJECTABLES : 6 MOIS D'EXPERIENCE AU CHRU DE TOURS

Maire A., Kuzzay M.-P., Respaud R., Bousquet C., André V., Tournamille J.-F., Antier D.
UBCO, Pharmacie Bretonneau, CHRU TOURS, 2 bis boulevard Tonnellé, 37044 TOURS,
FRANCE

Introduction : Depuis mars 2009, le contrôle analytique des préparations de cytotoxiques injectables est réalisé par l'automate Multispec, Microdom[®], dont le principe de fonctionnement repose sur la spectrophotométrie en UV, visible et IR-TF. Le contrôle est basé sur l'identification et le dosage du PA.

Matériel et méthodes : L'objectif de ce travail a été de répertorier et d'analyser les non conformités (NC) analytiques afin d'identifier les périodes à risque et les sources d'erreurs de fabrication. Un dosage est non conforme si la concentration détectée dans l'échantillon est inférieure ou supérieure à 10% de la concentration théorique et/ou si l'identification spectrale est incorrecte.

Résultats : 42 molécules peuvent être dosées grâce à l'analyseur, représentant 75% des molécules reconstituées à l'UBCO. Sur 6 mois, 8893 préparations sur 11441 ont été analysées par l'automate, soit 78% des reconstitutions. 445 NC ont été relevées, soit 5% des préparations analysées.

Deux types de NC ont été mis en évidence : les « fausses » NC, les plus nombreuses (90%) et les « vraies » NC (10%), ayant entraîné la destruction de la préparation.

Les « fausses » NC, dues à une non homogénéisation de la préparation, ou à une prise d'essai insuffisante (1,2 mL), nécessitent un reprélèvement, infirmant la NC dans 90 % des cas.

Les « vraies » NC représentent 0,52% des préparations analysées. Elles concernent particulièrement la bléomycine (2.46% des préparations de cette molécule), l'ifosfamide (1.72%) et le topotecan (1.64%).

Ces dernières ont été majoritairement relevées entre 10 et 11h (15 % des NC), et entre 15 et 16h (15%).

Nous avons également étudié ces non conformités en fonction du nombre de préparations réalisées et du préparateur. Sur 17 personnes reconstituant les chimiothérapies, 3 préparateurs (a, b et c) en particulier ont été à l'origine de « vraies » NC (0,83% (a) ; 0,79 % (b), 0,71% (c)) ayant entraîné la destruction des poches

Discussion/conclusion : Après un recul de 6 mois, nous pouvons déjà mettre en évidence les points qui nécessitent une amélioration sur le plan de l'organisation à certaines heures de la journée, et de la remotivation des préparateurs aux bonnes pratiques de préparations des chimiothérapies anticancéreuses. Ceci contribuera à une meilleure prise en charge des patients (le reprélèvement d'une poche ou sa destruction entraînant des retards d'administration) à l'amélioration des pratiques professionnelles et dans l'ensemble à une meilleure efficacité.

STABILITE DE SOLUTIONS DILUEES DE BEVACIZUMAB EN FONCTION DE LA TEMPERATURE

K. Morand¹, M. Paul¹, A. Lahlou¹, B. Blanchet¹, A. Astier^{1,2}

¹ Service de Pharmacie, CHU Henri Mondor APHP et ²UMR CMRS 7054, Faculté de Médecine Paris 12, Créteil.

Objectifs : Le bévacizumab est un anticorps monoclonal largement utilisée en cancérologie. En suivant les instructions du fabricant, les solutions diluées destinées à l'administration devraient être utilisées dans les 24 heures suivant leur préparation, ce qui empêche *de facto* les préparations anticipées et l'optimisation de l'usage de ce médicament très coûteux. L'objectif de ce travail, dans la suite des résultats préliminaires publiés par notre équipe, était d'étudier la stabilité thermique en conditions accélérées de solutions diluées de bévacizumab dans le NaCl 0,9% (2 et 16 mg/ml).

Méthodes : Les solutions ont été préparées aseptiquement dans des poches polyoléfinés et stockées à 4°, 22° et 37°C durant 6 mois (n=3 par concentration et temps). Aux intervalles étudiés (7, 15, 30, 90 et 180 jours) la dégradation de l'anticorps a été suivie par plusieurs méthodes complémentaires : instabilité physique (formation d'agrégats visibles) : turbidimétrie et diffraction dynamique laser ; instabilité chimique : chromatographie d'exclusion stérique (CE-CLHP), chromatographie ionique en gradient (cation, CEX-CLHP), carte peptidique après hydrolyse trypsinne/endoprotéase et CLHP sur C18 en gradient.

Résultats : La turbidité à 350 nm est restée stable jusqu'à 14 jours aux 3 températures puis a augmenté de façon légère pour atteindre un plateau à 3 mois mais les solutions sont restées limpides et sans agrégat visible pour les 2 concentrations même après 6 mois à 37°C. Le diamètre hémodynamique moyen est resté inchangé après 6 mois à 4° et 22°C (~11 nm) mais a augmenté légèrement à 37°C. Les spectres UV, notamment les ratio max/min (A_{280}/A_{251}), aussi bien direct qu'en dérivé seconde sont non différents des contrôles. Les profils chromatographiques CE et CEX des solutions conservées à 4 et 22°C durant 3 mois ne sont pas modifiés vs contrôles (solutions fraîchement préparées). Cependant, les chromatogrammes CEX des solutions conservées à 37°C montrent des modifications nettes du pic principal et l'apparition d'un pic additionnel à un Tr inférieur. De plus, en CE, le pic de dimère natif qui représentait environ 1% de l'aire totale à 4° et 22°C, a atteint 7% à 37°C et un pic de fragmentation de poids moléculaire bas a été observé (3%). Comparées aux contrôles les cartes peptidiques après 3 mois à 4 et 22°C ne sont pas modifiées mais des différences nettes du profil peptidique sont observées à 37°C, signant une altération de l'anticorps.

Conclusion : Ces résultats sont compatibles avec une stabilité thermo dépendante du bévacizumab qui peut être considéré comme physiquement et chimiquement stable en solutions diluées dans le NaCl 0,9% en poches polyoléfinés (2 à 16 mg/ml) au moins 3 mois à 4° et 22°C. Une conservation à 37°C semble acceptable pour une courte durée. Enfin, l'excellente stabilité du bévacizumab dilué à 4°C permet d'envisager des préparations anticipées, le recyclage des poches inutilisées, voire des préparations hospitalières, ce qui devrait permettre une optimisation technique et financière des reconstitutions de cet anticorps coûteux.

AUDIT DE LA PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE EN CANCEROLOGIE

I. Larivière¹, M. Daouphars¹, S. Traversier², C. Farcy², O. Rigal²

Pharmacie¹, Service de soins de support², Centre Henri Becquerel, rue d'Amiens 76000 Rouen.

Introduction : Améliorer la prise en charge nutritionnelle des patients hospitalisés est un impératif de santé publique. En cancérologie, la dénutrition a un impact majeur sur l'évolution de la maladie. L'objectif de ce travail est de dresser un état des lieux de la dénutrition et d'évaluer la prise en charge nutritionnelle dans notre établissement, afin de mettre en place un monitoring nutritionnel adapté.

Matériel et méthodes : Une étude prospective « un jour donné », basée sur un audit clinique, a été menée en février 2009, grâce à une collaboration interdisciplinaire entre les services cliniques, la diététique et la pharmacie d'un Centre de Lutte contre le Cancer. Les informations médicales ont été collectées (données démographiques, anamnèse, mesures anthropométriques et biologiques, prescriptions). Le relevé exhaustif des prises alimentaires journalières de chaque patient a été traduit en kilocalories et en apports protéiques. L'état nutritionnel a été évalué par l'IMC, la perte de poids et l'indice de Buzby (Nutritional Risk Index, NRI). L'évaluation de la prise en charge nutritionnelle a été déterminée suivant la balance entre les besoins énergétiques et protéiques (calculés à partir de l'équation de Harris-Benedict) et les apports journaliers réels intégrant à la fois les ingesta et l'assistance nutritionnelle prescrite.

Résultats : Parmi une cohorte de 83 patients (52% d'hommes, 48% de femmes, âge moyen : 57 ans) hospitalisés en oncologie (51%) et en hématologie (49%), une moyenne de 80% de patients dénutris a été obtenue par le NRI. Une comparaison avec les autres marqueurs de dépistage a permis de constater que 72% et 36% de ces patients dénutris « échappent » respectivement au dépistage par l'IMC et par la perte de poids. L'ensemble des services sous-estiment l'incidence de la dénutrition. Une assistance nutritionnelle n'est mise en place que dans 14% des cas chez les sujets non-dénutris (20%) avec une alimentation insuffisante. La prise en charge de la dénutrition modérée (51%) et de la dénutrition sévère (29%) est non-conforme aux apports énergétiques théoriques dans respectivement 51% et 43% des cas, et au niveau protéique dans 63% et 57% des cas. Ces chiffres sont dus au non-respect de l'escalade nutritionnelle (des compléments alimentaires à la nutrition artificielle) suivant les recommandations (HAS 2003, SFNEP). 54% des dénutris modérés n'ont aucun support nutritionnel. Seuls 26% des patients dénutris sévères bénéficient d'une nutrition artificielle ; laissant 74% des autres avec une alimentation orale (39%) ou avec des compléments alimentaires (35%). Les pratiques varient selon les habitudes des services plus qu'au cas par cas : compléments oraux (68%) en oncologie, nutrition parentérale (57%) aux soins intensifs d'hématologie et pas de nutrition entérale en hématologie.

Discussion/conclusion : Cette évaluation des pratiques professionnelles souligne l'importance du NRI comme outil d'évaluation et met l'accent sur la nécessité de sensibiliser l'ensemble des acteurs de soins à la pratique d'un monitoring nutritionnel quel que soit le stade du cancer. Le pharmacien est un acteur important de ce projet, en particulier par sa participation au fonctionnement du CLAN.

UNE EQUATION UNIVERSELLE BASEE SUR LA CYSTATINE C POUR INDIVIDUALISER LES DOSES DE CARBOPLATINE CHEZ LES PATIENTS DENUTRIS, OBESES OU AYANT UN POIDS NORMAL

A. Schmitt¹, L. Gladieff¹, A. Lansiaux², C. Bobin-Dubigeon³, M-C. Etienne-Grimaldi⁴, M. Boisdron-Celle⁵, F. Serre-Debauvais⁶, F. Pinguet⁷, A. Floquet⁸, E. Billaud⁹, C. Le Guellec¹⁰, N. Penel², M. Campane³, R. Largillier⁴, O. Capitain⁵, M. Fabbro⁷, N. Houede⁸, J. Medioni⁹, P. Bougnoux¹⁰, I. Lochon¹, E. Chatelut¹

1. Institut Claudius-Regaud, Toulouse ; 2. Centre Oscar-Lambret, Lille ; 3. Centre René-Gauducheau, Nantes ; 4. Centre Antoine-Lacassagne, Nice ; 5. Centre Paul-Papin, Angers ; 6. Centre Hospitalo-Universitaire de Grenoble ; 7. Centre Val d'Aurelle, Montpellier ; 8. Institut Bergonié, Bordeaux ; 9. Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris ; 10. Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours

Introduction : La cystatine C (cysC) a montré un intérêt dans la prédiction de la clairance du carboplatine. Ce marqueur endogène du débit de filtration glomérulaire permet une amélioration de cette prédiction quand elle est utilisée en plus des autres caractéristiques couramment utilisées, c'est-à-dire la créatinine sérique (Scr), le poids, l'âge et le sexe. Le bénéfice de la cysC dans l'individualisation de posologie a été évalué lors de l'étude « Optimum Carbo ».

Matériel et méthodes : 357 patients ont été traités pour divers cancers par mono- ou polychimiothérapie, à base de carboplatine. Une analyse de pharmacocinétique de population a été réalisée à l'aide du logiciel NONMEM, afin de déterminer l'impact de sept covariables : Scr, cysC, age, sexe, poids, poids idéal et poids maigre.

Résultats : Le modèle de covariables le plus pertinent était :

Clairance du carboplatine (mL/min) =

$$117,8.(Scr/75)^{-0,450}.(cysC/1,00)^{-0,385}.(Poids/65)^{+0,504}.(âge/56)^{-0,366}.0,847^{\text{sexe}}$$

avec Scr en $\mu\text{mol/L}$, cysC en mg/L, poids en kg, âge en année et sexe = 0 pour les hommes.

L'utilisation d'indicateurs de masse corporelle alternatifs (poids idéal et poids maigre) à la place du poids n'a pas permis d'améliorer la prédiction de la clairance du carboplatine. Le biais (déterminé par l'erreur de prédiction moyenne) et l'imprécision (valeur absolue des erreurs de prédiction moyenne) sont respectivement de +1% et 15% dans la population totale et de même amplitude dans les 3 sous-groupes de patients définis en fonction de leur Indice de Masse Corporelle, montrant une amélioration significative par rapport aux différentes équations actuellement utilisées.

Conclusion : Nous proposons, pour la première fois, une formule unique, permettant l'individualisation de dose du carboplatine, valable chez les sujets normaux, mais aussi chez les sujets obèses ou dénutris.

Communications Affichées

NOMS	N° POSTER
AUBERT Jérôme	1
BAZIN Christophe	2
BELLANGER Agnès	3
BENICHOU Anne-Sophie	4
BENIZRI Frédéric	5
BENNANI Maha	6
BERRY Johanna	7
BIMONT Gaëlle	8
BOUSQUET Chloé	9
CAMUT Alexandra	10
CHERIF Amani	11
CITERNE Johanna	12
COURNEDE Agnès	13
DAUL Marion	14
DAVID Fanny	15
DE CROZALS Françoise	16
EXINGER Delphine	17
FERRY Mathieu	18
GALY Guillaume	19
GALY Guillaume	20
GRAU Delphine	21
GUILLER Elsa	22
HEBERT Bénédikte	23
HEBERT Bénédikte	24
HUA Catherine	25
KUZZAY Marie-Pierre	26
LARIVIERE Isabelle	27
MALBRANCHE Charlotte	28
MIRKOVIC Damien	29
NAHMIASH Audrey	30
NAVEAU-PLOUX Catherine	31
PELI Gaëlle	32
PERRIAT Sophie	33
PHILIPPE Sandrine	34
POULIQUEN Anne-Lise	35
RENAUDIN Marie-Christine	36
RICHARD Hélène	37
ROCQUAIN Julien	38
SAISY CALLAERT Sophie	39
SAISY-CALLAERT Sophie	40
SGARIOTO Amandine	41
SOLASSOL Isabelle	42
SOME Dogkouwine Claudette	43
THOMAS Audrey	44
VANTARD Nicolas	45
BARDIN Christophe	46
BARDIN Christophe	47
ANDRE Viriginie	48
BERRY Johanna	49
BONAN Brigitte	50
BONAN Brigitte	51
DUNOYER Gaëlle	52
FALASCHI Ludivine	53
FOUCHER Séverine (1)	54
MARTELLI Sonia	55

MONTALIBERT Aude	56
PERRIER Hélène	57
REBIERE Ingrid	58
SAIZY-CALLAERT Sophie	59
ARMAND Aurélie	60
FERRY Mathieu	61
FOUCHER Séverine	62
HUA Catherine	63
KATZ Ophélie	64
PARENT Damien	65
PARENT Damien	66
PIGNERET-BERNARD Stéphane	67
RESPAUD Renaud	68
ASTIER Alain	69
BAZIN Christophe	70
BENIZRI Frédéric	71
BOUQUEY Caroline	72
BLOUIN Patrick	73
BODDAERT Sophie	74
BUSSER Benoit	75
COURNEDE Agnès	76
DE BOISGROLLIER Anne-Caroline	77
DEMANGE Claude	78
GIARD Caroline	79
HEBERT Bénédikte	80
HELLO-GUERSING Magali	81
HELLO-GUERSING Magali	82
KATZ Ophélie	83
LEMARIGNIER-NUEFFER Christelle	84
MARLIOT Guillaume	85
NOUVEL Marion	86
PHILIBERT Laurent	87
TOURNAMILLE Jean-François	88
VANTARD Nicolas	89
VAQUER Guillaume	90
ZUSSY Catherine	91
PAUL Muriel	92

POSTER 1

IMPACT DE L'ARRIVEE D'UN AUTOMATE DE CONTROLE DE CHIMIOETHERAPIE AU SEIN DE L'UBCO

Aubert, R. Respaud, C. Bousquet, V. André, J.F. Tournamille, D. Antier

Introduction : L'Unité de Biopharmacie des cliniques oncologiques (UBCO) de l'hôpital Bretonneau (CHRU Tours) réalise environ 23 000 préparations par an. La mise en place d'un automate de contrôle a permis de sécuriser la libération au vu de résultats analytiques d'identification et de dosage avec néanmoins une réelle adaptation nécessaire en terme d'organisation

Matériel et méthodes : Période de test. - Que peut-on contrôler et comment ? (préparations livrées avec tubulures différentes selon services et produits, seringue? essai clinique?)

-Double contrôle : 1°) Conservation du contrôle a posteriori (vérification nom patient, dose, service, volume injecté, solvant), 2°) Mise en place du contrôle par l'automate (prélèvement d'1 échantillon - 1.2 ml - à analyser).

Période de test écoulée. Organisation des changements de pratiques à intervenir : 1°) préparation des plateaux avant fabrication, 2°) contrôle après fabrication et libération des chimiothérapies, 3°) détermination du temps de contrôle et donc impact sur le délai de livraison de l'hôpital de jour (1h entre validation de la chimiothérapie et livraison de la première poche) – étude réalisée sur deux mois avant et après l'arrivée de l'automate, 4°) gestion des contrôles pour poches prioritaires, 5°) gestion des cas de non-conformité

Résultats : 1°) Plateaux désormais contrôlés deux fois au numéro de lot par deux personnes différentes.

2°) Maintien d'un contrôle visuel sur l'étiquetage, le nom du patient et tubulure utilisée (+ vérification de la purge). Libération des chimiothérapies après retranscription sur Excel par interne ou pharmacien des données (DCI, dose, type de solvant et volume, volume tubulure, volume retiré ou ajouté dans la poche). 3°) augmentation du délai de livraison de l'ordre de 7 minutes avec l'automate. 4°) L'UBCO possède trois isolateurs soit 6 postes de fabrication donc 6 préparations peuvent nécessiter un contrôle en même temps. Le contrôle de ces 6 préparations durerait 7.5 min d'où tri des poches arrivant par ordre de priorité : les J1 des hôpitaux de jour, J1 des hospitalisations complètes puis les J2 contrôlés plus tard lorsque l'activité le permet. 5°) En cas de non-conformité du dosage : Si J1:reprélèvement sous hotte en condition aseptique, si J2 ou service unité stérile: restérilisation et reprélèvement dans l'isolateur.

Conclusion : L'arrivée d'un automate de contrôle à l'UBCO a nécessité un remaniement organisationnel important tout en augmentant la sécurisation de la libération des préparations qui y sont réalisées sans impact réel sur les services au niveau du délai de livraison (toujours inférieur à une heure en moyenne) pour un coût par dosage d'environ un euro.

CONTROLE SYSTEMATIQUE DES PREPARATIONS DE CHIMIOETHERAPIE : BILAN A 6 MOIS DE L'UTILISATION EN ROUTINE DE L'AUTOMATE MULTISPEC

C. Bazin, A. Astier, M. Paul

Hôpital Henri-Mondor, Service de Pharmacie, 51 Av du Mal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil Cedex

Introduction : Le contrôle systématique des chimiothérapies anticancéreuses a été mis en place dans notre PUI à l'aide de l'automate Multispec®. Cet appareil présente une grande polyvalence et permet un contrôle de la totalité des médicaments utilisés dans notre hôpital à l'exception du Trisenox®. A ce jour, 26 médicaments sont contrôlés sur les 50 utilisés, soit 90 % du nombre de préparations en poches et 70,5 % de notre production totale, les seringues et diffuseurs portables ne pouvant être prélevés. L'objectif de ce travail était d'effectuer un bilan de l'activité après 6 mois d'utilisation en routine afin de quantifier le nombre de poches refusées en 1^{ère} analyse et d'analyser les causes.

Matériels et Méthodes : L'automate Multispec® (Microdom) associe un spectrophotomètre UV-Visible à barrette de diodes, un spectrophotomètre IR-TF Avatar 380 (Thermo Electron) et un passeur d'échantillons Gilson 234. L'analyse se fait sur une bibliothèque spectrale réalisée par nos soins à l'aide des spécialités commerciales puis quantification sur les gammes correspondantes. Les échantillons sont conditionnés dans des flacons sous vide de 1,5 mL. Les dosages sont comparés à la concentration théorique, le seuil de tolérance étant fixé à ± 15 %. Le volume de sur-remplissage des poches a été pris en compte. Les paramètres étudiés étaient le pourcentage d'erreur globale et par médicament. La recherche des causes d'erreurs a été effectuée.

Résultats : En 6 mois, 4547 contrôles ont été réalisés avant dispensation des poches. Le pourcentage de refus en 1^{ère} analyse était de 3,1 %. Un manque d'homogénéité de la poche dans 92 % des cas a conduit à des concentrations au-delà du seuil de 15 % (moyenne 27 %, médiane 17 %) [-79 %; 1233 %]. Sur ces 166 préparations, 147 (88,5 %) ont été libérées suite à un 2^{ème} prélèvement, 19 (0,32 %) ont été refusées et ont nécessité une nouvelle fabrication (1 erreur de médicament, 1 erreur de volume de poche, 9 sous dosages et 6 surdosages). Aucune erreur de solvant n'a été observée.

Discussion - Conclusion : Nous avons observé que 96,6 % des préparations peuvent être libérées immédiatement après contrôle. Les écarts majeurs de concentration sont principalement des surestimations dues à un manque d'homogénéisation des poches avec rinçage insuffisant du site d'injection et mélange de la poche. Ces préparations nécessitant un 2^{ème} prélèvement avant refus représentent encore un nombre non négligeable. Paradoxalement, ce manque d'homogénéité est peu fréquent sur des médicaments difficiles à mélanger (taxols) grâce à la grande vigilance des préparateurs, mais reste notable sur les poudres à reconstituer (Endoxan®, Herceptin®). Malgré une sensibilisation du personnel déjà effectuée, il semble important de poursuivre dans cette voie afin de diminuer encore le nombre d'erreurs.

ETUDE DE LA STABILITE DE LA SOLUTION COMMERCIALE D'IRINOTECAN (CAMPTO®)
APRES PRELEVEMENTS REITERES DANS LE MEME FLACON

E. Huet, S. Roy, C. Hochart, A. Bellanger, R. Farinotti, C. Fernandez - Laboratoire d'Analyse du Médicament – Unité de Pharmacie Clinique Oncologique - Service Pharmacie - GH Pitié Salpêtrière – 47 Bd de l'Hôpital – 75013 PARIS

Introduction : L'irinotécan, inhibiteur de la topoisomérase I, est indiqué dans le traitement du cancer colo-rectal localement avancé ou métastatique et en cours d'évaluation dans le glioblastome. Les posologies varient de 10 à 350 mg/m² selon les indications et les associations. La spécialité pharmaceutique CAMPTO®, commercialisée par le laboratoire Pfizer, se présente sous forme prête à l'emploi (20 mg/ml), conditionnée sous azote et disponible en flacons de 40, 100 et 300 mg. Les unités de préparation centralisées, sous responsabilité pharmaceutique, ont dorénavant recours au dosage le plus élevé. Le reliquat, du fait des manipulations en atmosphère stérile, est susceptible d'être utilisé pour une préparation ultérieure. Cependant, aucune donnée sur la conservation de la solution commerciale à 20 mg/ml, après première utilisation du flacon n'a été communiquée par le laboratoire. L'objectif de ce travail est d'étudier la stabilité physico-chimique de la solution de CAMPTO® 20 mg/ml après prélèvements répétés dans le même flacon.

Matériel et méthode : Le dosage de l'irinotécan a été réalisé par HPLC selon une méthode développée et validée au laboratoire, conformément aux critères ICH. Dans un premier temps, afin de tester la spécificité de la méthode et de détecter les produits de dégradation, la solution a été soumise à une dégradation forcée (acide, base, oxydant, chaleur).

Dans un deuxième temps, des prélèvements ont été réalisés pendant 8 jours dans le flacon à 20 mg/ml, sous hotte à flux d'air laminaire, dans des conditions d'asepsie et de protection du personnel strictes. Les flacons ont été conservés à température ambiante. La solution concentrée a été diluée au 1/10^{ème} dans le glucose à 5% avant analyse.

La solution a été déclarée stable aussi longtemps que la concentration en irinotécan (exprimée en IC95) était comprise entre 90 et 110% de la concentration initiale. Les essais ont été réalisés sur trois lots de la solution commerciale.

Résultats : La méthode développée, en phase inverse (phase mobile : tampon phosphate 0.05M/ acétonitrile (72 : 28, v/v), phase stationnaire Curosil-PFP C18 4,6×250 mm, 5µm) avec détection spectrofluorimétrique (355-550 nm), permet la séparation de l'irinotécan en 10 minutes. Aucun des produits de dégradation obtenus au cours des tests de dégradation forcée n'a été retrouvé lors de l'étude de stabilité.

La concentration en irinotécan de la solution concentrée est restée stable pendant les 8 jours de l'étude.

Discussion/conclusion : Les résultats de nos essais ont montré que la solution prête à l'emploi d'irinotécan (CAMPTO® 20 mg/ml) peut être conservée à température ambiante dans son flacon d'origine pendant 8 jours après la première utilisation, sans risque de dégradation physico-chimique du principe actif. En pratique courante, cette durée de stabilité excède largement la durée de conservation du flacon entamé.

POSTER 4

ANALYSE DES DISPENSATIONS DE L'AZACITIDINE AVANT MARS 2009 A L'HOPITAL SAINT-LOUIS

AS.Bénichou, E. Raffoux, J. Lapalu, C. Plard, P. Faure, I. Madelaine
Hôpital Saint-Louis, AP-HP 1 avenue Claude Vellefaux 75475 Paris Cedex 10

Introduction :

Le Vidaza® (azacitidine) a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en mars 2009 pour traiter les adultes non éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques et présentant un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque intermédiaire-2 ou élevé selon l'index pronostique international (International Prognostic Scoring System, IPSS), une leucémie myéomonocytaire chronique (LMMC), une leucémie aiguë myéoblastique (LAM) à la posologie de 75 mg/m² ; sur 7 jours. A l'hôpital Saint-Louis, 165 patients ont pu en bénéficier depuis 2005 jusqu'en mars 2009 grâce à la procédure d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative puis de cohorte. Le but de cette étude est d'analyser la prise en charge de ces patients afin de déterminer la répercussion de cette AMM d'une part sur l'activité de rétrocession et d'autre part sur le budget médicament de l'hôpital (875 000 euros en 2008).

Matériel et méthodes :

Le recueil s'est effectué à partir des demandes d'ATU et des ordonnances nominatives dispensées pour les patients ayant reçu de l'azacitidine en 2008 et jusqu'à la date de l'AMM. L'instauration du traitement est antérieure à 2008 pour 27 patients, elle a néanmoins été retenue dans l'analyse.

Résultats :

Sur les 165 patients, 61 sont concernés. 1 (2 %) présente une LMMC, 25 (41 %) un SMD (16 de risque intermédiaire-2 et 9 de risque élevé) et 35 (57 %) une LAM. 49 (80 %) patients ont été traités à la posologie de 75 mg/m² et 12 (20 %) ont reçu une posologie adaptée à la tolérance. Pour 9 (15 %) patients l'azacitidine a été administrée sur 7 jours, pour 27 (44 %) sur 5 jours et pour 25 (41 %) le schéma d'administration a été adapté individuellement. Trois circuits ont pu être distingués : pour 37 (61 %) patients la cure est dispensée via la rétrocession, pour 13 (21 %) elle est administrée en hôpital de jour (HDJ) et pour 11 (18 %) le premier jour de la cure se fait en HDJ, les suivants au domicile. Le circuit rétrocession comprend l'administration par les patients eux-même, par une infirmière libérale ou par l'hospitalisation à domicile qui ne fournit pas le traitement.

Discussion/conclusion :

Ces résultats confirment la difficulté de respecter le schéma sur 7 jours pour une administration sous-cutanée qui ne nécessite pas une hospitalisation et pour laquelle une HDJ est difficilement réalisable sur 7 jours. La rétrocession (79 % de nos patients), réalisable dans le cadre de l'ATU, permettait une prise en charge adaptée qu'il ne nous a pas été possible de modifier avec le changement de statut du produit. De plus le retentissement de cette décision n'a pas d'impact sur le budget.

MISE EN PLACE D'UN OUTIL DE TRAÇABILITÉ DES EMBALLAGES ISOTHERMES UTILISES POUR LE TRANSPORT DES PRÉPARATIONS DE CHIMIOTHÉRAPIE ADMINISTRÉES A DOMICILE

F. Benizri¹, J. Guérin¹, O. Lemoine¹, O. Geenen¹, P. Prognon², B. Bonan²

¹ Hospitalisation à Domicile AP-HP, 14 rue Vésale 75005 Paris

² Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, 20 rue Leblanc 75015 Paris

Introduction : L'HAD AP-HP assure une activité de chimiothérapie à domicile d'environ 6000 préparations par an sur Paris et la petite couronne. La centralisation des préparations de chimiothérapie au sein de l'unité de production de l'HEGP a conduit à mettre en place une informatisation du circuit des chimiothérapies à domicile en interfaçant le logiciel Chimio[®] utilisé par les établissements prescripteurs et le logiciel Chimio[®] dédié à l'HAD pour la préparation et l'administration. Afin d'assurer également une traçabilité de la phase d'acheminement au domicile des patients, un outil de traçabilité des emballages isothermes utilisés pour le transport des préparations de chimiothérapie a été mis en place parallèlement au développement de l'informatisation au domicile des patients.

Matériel et méthodes : L'outil de traçabilité, présenté sous forme d'un formulaire web, a été développé à partir de la solution Silverlight[®] 2.0 (Microsoft) par le service informatique de l'HAD.

Résultats : Le formulaire web est accessible par les préparateurs et pharmaciens de l'unité de production de l'HEGP et les infirmières de l'HAD au domicile du patient. L'accès au formulaire nécessite l'identification de l'utilisateur. Au moment du colisage, la saisie du numéro d'ordonnancier sur le formulaire web permet de récupérer les informations du logiciel Chimio[®] relatives à l'identification du patient et à la préparation (n° d'ordonnancier, date de la préparation, nom du cytotoxique, dose, date et heure de péremption). Le code identifiant l'enregistreur de température est alors tracé sur le formulaire. Le préparateur sélectionne également la durée d'efficacité de l'emballage selon la configuration choisie. En fonction de l'ensemble de ces informations, un algorithme génère un code à barres qui est alors édité puis collé sur l'emballage isotherme. Au domicile, l'infirmière identifie le colis par la lecture du code-barres ce qui permet de tracer la date et heure d'ouverture de l'emballage. Elle vérifie l'intégrité du colisage, la conservation de la chaîne du froid par la lecture de la sonde de température ainsi que l'identité du malade, l'identification du produit et son adéquation à la prescription. La validation de chacun de ces items sur le formulaire web rend la préparation conforme. L'infirmière peut alors procéder à l'administration dont la validation permet de tracer la date et l'heure.

Discussion/conclusion : La mise en place du formulaire web permet d'assurer la traçabilité de la phase de transport des préparations de chimiothérapie et ainsi d'aboutir à une traçabilité complète du circuit des chimiothérapies à domicile en complémentarité avec le logiciel Chimio[®]. L'outil de traçabilité offre également l'opportunité de connaître le temps infirmier précis au domicile des patients, donnée indispensable dans le cadre d'une évaluation du coût des chimiothérapies à domicile basée sur l'échelle nationale de coût.

ENQUETE SUR LES MODALITES D'ADMINISTRATION DES ANTI-CANCEREUX PAR VOIE PARENTERALE DANS UN SERVICE D'HEMATOLOGIE ONCOLOGIE PEDIATRIQUE

M. Bennani¹, T. Liataud¹, S. Decaen², V. Tanguy², G. Leverger², G. Benoit¹

¹Service de Pharmacie, ²Service d'Hématologie-Oncologie pédiatrique, hôpital Armand Trousseau, 26 avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris

Introduction : En l'absence de données dans la littérature, il s'est avéré difficile de définir précisément les modalités d'administration suivantes - bolus, IVD, IVL, IVDL, perfusion, injection sous cutanée (SC) - préconisées dans les protocoles de traitement anticancéreux du service d'Hématologie-oncologie pédiatrique de l'hôpital Armand Trousseau. Notre objectif a été de recueillir les pratiques du personnel infirmier, afin d'établir un référentiel des modalités d'administration des anticancéreux par voie parentérale.

Matériel et méthodes : Un questionnaire a été distribué entre juin et août 2009 au personnel infirmier du service d'Hématologie Oncologie pédiatrique. Ce questionnaire demandait pour chaque mode d'administration sa définition, le dispositif médical (DM) utilisé, la durée d'administration et le volume maximal administrable. La 2^{ème} partie demandait de stratifier le volume maximal perfusable en une heure, soit par classe d'âge, soit par poids, soit par surface corporelle.

Résultats : Sur les 35 questionnaires distribués, 21 ont été retournés. 67 % des items de la 1^{ère} partie ont été complétés et 24 % des items de la 2^{ème}. Les durées maximales ($m \pm s$), les volumes maximaux ($m \pm s$) et les DM les plus utilisés sont les suivants : pour le bolus : 55 ± 8 min, 101 ± 34 mL au pousse-seringue (63 %) ; pour l'IVD : $2,2 \pm 0,3$ min, $10,1 \pm 0,7$ mL à la seringue (100 %) ; pour la SC : $1,8 \pm 0,3$ min, $2,9 \pm 0,3$ mL à la seringue (100 %) ; pour l'IVL : 15 ± 2 h, 410 ± 244 mL au pousse seringue ou poche avec pompe (84 %) ; pour l'IVDL : $14,3 \pm 3,6$ min, 20 ± 3 mL à la seringue ou au pousse seringue (78 %) ; pour la perfusion : 19 ± 2 h, $1,4 \pm 0,5$ L avec une poche et une pompe (65 %).

Discussion/Conclusion : S'il s'avère possible de proposer une normalisation des pratiques infirmières pour l'IVD, l'IVDL et la SC au vu de l'homogénéité des réponses recueillies, les définitions du bolus, de l'IVL et de la perfusion devront être rediscutées : les DM proposés sont majoritairement incompatibles avec les volumes moyens envisagés ; les valeurs des volumes maximaux sont trop dispersées. Le faible taux de réponse à la 2^{ème} partie du questionnaire ne nous permet pas de proposer une normalisation des débits utilisables. Ces résultats seront étudiés avec les équipes infirmières, pharmaceutiques et médicales : lorsqu'un consensus sur les définitions de ces termes sera établi, nous pourrons confronter les modes d'administration préconisés par les protocoles aux données de stabilité des anticancéreux.

POSTER 7

ETUDE DES PRESCRIPTIONS D'ANTIEMETIQUES EN HOPITAL DE JOUR D'ONCO-HEMATOLOGIE AU CHU DE GRENOBLE

J. Berry, A. Buclez, C. Rey, A. Lemoigne, D. Charléty, B. Allenet, J. Calop, L. Foroni
Pôle Pharmacie, CHU Grenoble BP 217, 38043 GRENOBLE Cedex 09

Introduction : La maîtrise des nausées et vomissements (NV) liés aux chimiothérapies est essentielle à l'amélioration de la qualité de vie des patients. Les protocoles antiémétiques ont considérablement évolué depuis l'apparition des sétrons et plus récemment de l'aprépitant. Cette étude a pour objectifs de décrire les traitements antiémétiques prescrits en prophylaxie primaire à l'hôpital de jour d'onco-hématologie du CHU de Grenoble afin de les comparer aux recommandations internationales de l'ASCO et du MASCC et d'évaluer leur efficacité et leur tolérance.

Matériel et méthodes : Nous avons interrogé 32 patients à l'aide d'un questionnaire nous permettant d'évaluer 1/le score de risque émétisant personnel du patient (par l'identification de facteurs de risque individuels d'apparition de NV); un score < 8 objectivant un risque standard et un score > 8 un risque élevé 2/le traitement prophylactique antiémétique prescrit, son efficacité et sa tolérance.

Résultats : Sur l'ensemble des 32 patients interrogés, seul 6.7% des patients ont reçu un traitement antiémétique comprenant des corticoïdes de J1 à J3. Parmi les patients recevant une chimiothérapie hautement émétisante, tous ont reçu l'association aprépitant et ondansétron, mais sans corticoïdes de J1 à J3. L'association aprépitant et ondansétron a été prescrite chez seulement 37.5% des patients qui ont reçu l'association anthracycline et cyclophosphamide, qui doit être considérée comme une association hautement émétisante. L'ondansétron seul a été prescrit chez 60% des patients recevant un protocole de chimiothérapie moyennement émétisant, mais sans être associé à un corticoïde de J1 à J3. En prenant en compte le score de risque émétisant personnel du patient, seul 50% des patients avec un score de risque > 8 ont bénéficié d'un traitement adapté c'est-à-dire une association aprépitant et ondansétron. 50% des patients présentent toujours des nausées et/ou vomissements malgré le traitement antiémétique dont 80% pendant les 24h suivant la chimiothérapie. 52.6% des patients sous ondansétron se plaignent de constipation.

Discussion/conclusion : Cette étude montre que les traitements antiémétiques prescrits ne sont pas toujours conformes aux recommandations actuelles et peuvent être optimisés au sein de notre hôpital de jour. Ainsi, les corticoïdes, bien que largement recommandés, sont peu utilisés dans la prévention des NV retardés au dépend des sétrons, pourtant à l'origine de constipation et de céphalées chez un grand nombre de patients. Le risque émétique individuel ne semble pas suffisamment pris en compte. La mise en place de supports de prescription informatisés, adaptés à chaque niveau de risque devrait permettre de mettre en conformité et d'harmoniser les pratiques des prescripteurs et ainsi, au final, d'améliorer la prise en charge de nos patients.

LES ANTINEOPLASIQUES UTILISES HORS CANCEROLOGIE : LEUR BON USAGE

G. Bimont, A. Coquard, R. Varin, B. Dieu

CHU Charles Nicolle, Département de Pharmacie, 1 rue de Germont 76031 ROUEN Cedex

Introduction : Parmi les indications des médicaments antinéoplasiques, une place non négligeable est donnée aux indications hors oncologie, notamment dans les pathologies auto-immunes. Nous avons souhaité dresser un bilan au CHU de Rouen, afin de mieux cerner les besoins des services et vérifier le bon usage des médicaments.

Matériel et méthodes : Les médicaments anticancéreux et leurs indications ont été répertoriés selon le dictionnaire Vidal 2009. Ceux possédant une AMM hors oncologie ont été retenus, et les services de soins les prescrivant répertoriés. Il ressort de ce constat l'utilisation majoritaire de trois molécules (tableau 1). Nous avons collecté dans les services concernés (26 UF) les informations suivantes : Indications, ligne de traitement, modalités d'utilisation, suivi.

Résultats : Tableau 1: résultats

Médicament	Service	Indications
cyclophosphamide Endoxan®	Neurologie	Sclérose en plaques : 700mg/m ² + mesna +/- SoluMédrol
	Dermatologie	Pemphigoïde cicatricielle, 0,5-2mg/kg/j, PO ou bolus si fonction visuelle menacée
	Néphrologie angiologie	Vascularites : protocoles REMAIN, IMPROVE, CORTAGE Néphropathies lupiques : protocole EURO-LUPUS Trial
rituximab Mabthéra®	Angiologie	Cryoglobulinémies type II, sclérodermies, 375mg/m ² /semaine
	Dermatologie	Pemphigoïde bulleuse en rechute, pemphigus réfractaire
	Rhumatologie	Polyarthrite rhumatoïde : 2 perfusions de 1g à 2 semaines d'intervalle
méthotrexate	Gastroentérologie	Maladie de Crohn, rectocolites hémorragiques, après échec corticothérapie
	Médecine interne	Vascularites, 15-25mg/semaine, relais ou associé à une corticothérapie
	Gynécologie	Grossesse extra-utérine si échec ou impossibilité de chirurgie
	Dermatologie	Eczéma, psoriasis, pemphigoïde bulleuse +/- dermocorticoïdes
	Rhumatologie	Polyarthrite rhumatoïde, spondylarthropathies avec atteintes périphériques.

Discussion/conclusion : Notre travail a souligné une utilisation importante et argumentée d'antineoplasiques dans plusieurs indications, où ils apportent un réel bénéfice au patient. Nous avons remarqué que pour une partie du personnel soignant, ces médicaments ne sont pas perçus comme dangereux puisque utilisés hors cancérologie. Nous avons donc rappelé leur potentiel toxique, informé sur les précautions liées à leur administration, les risques ainsi que la conduite à tenir en cas d'incident. Cela nous a permis de finaliser la centralisation des préparations cytotoxiques tout en privilégiant les formes prêtes à l'emploi.

POSTER 9

STABILITÉ DES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX INJECTABLES APRÈS RECONSTITUTION ET DILUTION

C. Bousquet, R. Respaud, MP Kuzzay, A Maire, V. Andre, JF. Tournamille, D. Antier
UBCO-Pharmacie Bretonneau - CHRU TOURS, 2 Bvd Tonnellé, 37044 Tours cedex 09

Introduction : Afin de réaliser la préparation des médicaments anticancéreux, il est nécessaire de disposer des données de stabilité physico-chimique fiables pour garantir la qualité des médicaments administrés et optimiser les coûts de préparation. Plusieurs paramètres influencent la stabilité tels que la composition de la spécialité (excipients), la forme chimique du principe actif, les solvants de reconstitution et dilution, la concentration finale du principe actif, les conditions de conservation (température, exposition à la lumière) et le matériau du contenant final.

En l'absence de référentiel actualisé sur ces données de stabilité, il nous est apparu utile de réaliser un document de synthèse interne.

Matériels et Méthodes : Des études de stabilité concernant 61 molécules (53 cytotoxiques et 8 anticorps monoclonaux) (correspondant à 122 présentations dont 50 génériques) ainsi que trois bases de données reconnues (Stabilis 3 (2005), Handbook (2005), Husson (1995)) ont été analysées. Seules les études menées avec des méthodes de dosage validées ont été sélectionnées.

Résultats : L'objectif de ce travail est de présenter la synthèse de l'ensemble de ces données et de proposer pour chacune des molécules un schéma récapitulatif concernant les conditions de conservation des spécialités, solutions reconstituées ou solutions mères et des solutions diluées.

Discussion/ Conclusion : Ainsi on accède rapidement à l'information grâce à ces représentations graphiques reprenant l'ensemble des situations étudiées. Cet outil permet donc de répondre aisément aux questions auxquelles les pharmaciens sont confrontés régulièrement en production (erreur de solvant, conditions de conservation non respectées...).

IMPACT DE LA MISE EN PLACE D'UNE METHODE ANALYTIQUE DE CONTROLE DES PREPARATIONS D'ANTICANCEREUX : L'EXPERIENCE MESSINE.

A.Camut, A.Khalife,V.Noirez

Hôpital Bon Secours, CHR METZ-THIONVILLE, 1 pl. Philippe de Vignieulles 57038 Metz

Introduction : Dans le cadre de sa politique d'assurance qualité, le secteur UPCC de la pharmacie de l'hôpital Bon Secours de Metz, a fait l'acquisition d'un spectromètre UV-visible-IRTF Multispec® de Microdom. La mise en place de l'activité de contrôle terminal des préparations a engendré un travail d'appropriation, de qualification du matériel nécessaire, et de rédaction d'un système documentaire spécifique. A cette étape du développement et dans l'optique d'une validation analytique des préparations avant dispensation, l'impact de cette nouvelle activité sur le secteur nous oblige à prendre des décisions quant à la modification de nos pratiques et de l'organisation de l'activité.

Matériel et méthodes : En nous basant sur notre activité actuelle (poches délivrées purgées, double contrôle visuel des volumes et contrôle des reliquats, délai de délivrance optimal) et sur les premiers mois de tests d'utilisation du Multispec®, nous avons évalué l'impact du dosage des préparations sur l'activité globale du secteur.

Résultats : Le dosage constitue une étape supplémentaire dans le circuit de la préparation et génère des contraintes nouvelles. La première est le prélèvement d'un échantillon représentatif de chaque préparation, après homogénéisation et selon une technique reproductible. Nous avons validé cette étape sur 30 poches tests à dose fixe réalisées par 6 manipulateurs (écart 0,08%). L'autre contrainte est de prendre en compte à la fois la purge des perfuseurs et le volume de suremplissage des poches dans l'interprétation des résultats : calcul de la concentration théorique en fonction du volume corrigé. Il faut pouvoir évaluer le suremplissage des poches mais celui-ci varie selon les références, et d'un lot de fabrication à l'autre. Pendant les mois d'essais, nous avons obtenu ces informations, pour des lots communs, auprès de nos collègues nancéens, ou auprès des fournisseurs de poches, nous avons aussi procédé à des pesées différentielles. Cette option sera retenue en routine puis nous envisageons de réduire le nombre de références de poches utilisées, et d'augmenter les quantités commandées par lot de fabrication. Enfin, nous importons de façon manuelle d'une part les formules des préparations (à partir de l'ordonnancier informatique Chimio®) et d'autre part les résultats des dosages (à partir du logiciel Multispec®) pour l'interprétation des résultats, étape source d'erreurs et chronophage. Nous avons développé sous Excel une grille de résultats pouvant intégrer automatiquement des importations en temps réel depuis Chimio® et Multispec® (demandes en cours).

Discussion/conclusion : A ce stade du développement de la technique analytique, nous constatons une augmentation prévisible du délai de dispensation des préparations qui n'est pas envisageable. Aussi, nous devons trouver un équilibre entre temps de préparation et temps de contrôle sans retarder la dispensation. Par conséquent, nous allons tester d'autres dispositifs médicaux qui pourraient alléger les pratiques. Ceci nécessitera une modification des fiches de fabrication et donc des protocoles dans Chimio®.

CRISES EPILEPTIQUES DUES AU THIOTEPA : A PROPOS DE DEUX CAS

A.Chérif*, S. Demirdjian*, C. Dufour**, S. Babai***, A.Paci*, F. Lemare*

*Département de pharmacie clinique, **Département de Pédiatrie Institut Gustave Roussy 39, rue Camille Desmoulins 94805 VILLEJUIF CEDEX, *** Centre régional de pharmacovigilance de Créteil.

Le thiotépa (TTP) est utilisé à forte dose dans la greffe de moelle osseuse ou de cellules souches hématopoïétiques (GCS). Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont hématologiques avec des cas de granulopénies et de thrombopénies ainsi que de rares cas de nausées et vomissements. La toxicité neurologique est très rare, à type de vertiges et céphalées.

Nous rapportons deux cas de convulsions survenues chez des enfants suite à l'administration de TTP à forte dose (200 mg/m²/j de J1 à J3) dans le cadre de GCS.

Cas N°1 : Une jeune fille âgée de 17 ans suivie pour médulloblastome sans antécédents particuliers présente à J3 du conditionnement par TTP une crise convulsive partielle secondairement généralisée d'évolution favorable après traitement par le clonazepam (10.7 mg en IV). Aucun épisode convulsif n'a été observé au cours de la 2^{ème} cure de TTP à haute dose avec greffe de CSP sous prophylaxie secondaire par clonazepam (2 mg en IV pendant 5 jours débuté la veille puis dose réduite de 75 % de J7 à J13). **Cas N°2 :** Un jeune garçon âgé de 8 ans sans antécédents particuliers suivi pour un médulloblastome présente à J3 du conditionnement par TTP un état de mal épileptique d'évolution favorable après administration de clonazepam (10.5 mg en IV) et de diazepam (30 mg en 2 prises en intra rectale). Le bilan étiologique est négatif (scanner cérébral, ponction lombaire). La 2^{ème} cure de TTP réalisée sous prémédication par clonazepam (dose de charge de 2.5 mg la veille de l'administration du TTP puis 2 mg de en IV pendant 4j puis 1 mg pendant 1j) est sans évènement neurologique notable.

La littérature rapporte un cas de crise convulsive survenue après administration de la 3^{ème} dose de TTP nécessitant l'interruption du traitement. Au 01/09/2009, 29 observations comportant TTP comme médicament suspect ont été enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (une seule décrit la survenue de convulsions et d'œdème cérébral suite à un traitement par TTP, étoposide et carboplatine chez une fillette de 3,5 ans ce qui a pu entraîner le décès) mais l'imputabilité de cette observation reste douteuse. Les 2 cas que nous rapportons présentent une chronologie identique et ont évolué favorablement sous traitement par clonazepam. Les 2 patients présentaient des bilans hépatiques et rénaux non perturbés. La prise concomitante dans les 2 cas d'aprépitant, inhibiteur métabolique du CYP3A4, peut être aussi en rapport avec l'apparition des convulsions. Une variabilité interindividuelle pourrait être à l'origine d'interactions entre le TTP et les comédications associées.

(1) BH Kushner et al; Topotécan, TTP, and carboplatin for neuroblastoma: failure to prevent relapse in the central nervous system; Bone Marrow Transplantation (2006) 37, 271-276.

SOURCES D'AUTOFINANCEMENT AU SEIN D'UNE URC

Citerne J., Kieffer H., Le Franc B., Griesemann E., Cante J.P.

Service Pharmacie, CH La Rochelle, Rue du docteur Schweitzer, 17019 La Rochelle Cedex 1

Introduction : Dans un contexte de maîtrise des dépenses de santé, les investissements requis à l'amélioration de la qualité doivent pouvoir être justifiés et légitimés. A cet effet, une méthodologie permettant d'identifier les revenus financiers dégagés par l'activité propre de notre URC et ainsi en déterminer les sources d'autofinancement a été établie.

Matériel et méthodes : La carte des processus et les principaux indicateurs ont été analysés. Les sources de revenus identifiées sont les suivantes : sur-remplissage des flacons ; gestion des reliquats ; augmentation de la durée de stabilité ; évaluation du coût des non conformités maîtrisables ; évaluation de l'intéressement sur les molécules onéreuses ; formation de stagiaires extérieurs à l'établissement.

La gemcitabine a principalement servi de modèle afin de chiffrer les revenus effectifs ou potentiels que représente chacune de ces sources d'autofinancement.

Résultats : L'épargne globale estimée entre l'absence de centralisation et la centralisation avec gestion ciblée des reliquats est de 10 %. Concernant la gemcitabine, il apparaît que le revenu dégagé par l'intéressement représente la marge de manœuvre la plus intéressante avec un gain estimé de plus de 50 000 euros par an loin devant le sur-remplissage (13 000 euros environ). Augmenter la stabilité tolérée du pemetrexed à 72 heures au lieu de 24 permettrait de réduire totalement les pertes qui s'élèvent à 41 000 euros.

Discussion / conclusion : Cette étude sert de support afin de réaliser une analyse complète sur les autres cytotoxiques pour estimer un budget global plus pertinent et les sources d'autofinancement à exploiter prioritairement. Ce projet permet de souligner le bénéfice économique de la centralisation de la reconstitution. La pérennité de chacune des voies resterait également à évaluer afin de déterminer la validité à long terme du budget ainsi estimé et permettre de justifier les investissements requis par l'amélioration de la qualité dans un objectif de certification.

ETUDE RETROSPECTIVE DES PRESCRIPTIONS DE MABTHERA : CONFORMITE AUX REFERENTIELS ?

A.Cournède, AL. Lepetit, S.Allouetteau, S. Auget, G. Maillan, H. Carpenet, A. Lagarde.
Pharmacie à usage intérieur, CHU Dupuytren, 2 avenue Martin Luther King, 87042 LIMOGES CEDEX

Introduction : Le rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD20 indiqué en hématologie dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens folliculaires et en rhumatologie dans la polyarthrite rhumatoïde. Il s'agit d'un médicament onéreux, inscrit sur la liste des médicaments hors GHS. Les enjeux financiers induits par le non respect des recommandations de l'AMM imposent un suivi rigoureux de sa prescription. L'objectif de ce travail était d'analyser les différentes indications de prescriptions du rituximab et d'évaluer les modalités d'utilisation de ce médicament.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective menée sur l'année 2007. Elle a concerné l'ensemble des patients traités par rituximab au sein du CHU de Limoges où la préparation est centralisée et la prescription informatisée. Les dossiers médicaux des patients ont été consultés par un externe ou un interne en pharmacie en partenariat avec les médecins. Les indications des prescriptions de rituximab ont été analysées sur la base du référentiel de la Société Française d'Hématologie et la fiche de bon usage du rituximab mise en place au sein de l'hôpital. Pour les indications hors AMM, nous avons également procédé à une revue de la littérature afin d'analyser le niveau de pertinence scientifique des prescriptions.

Résultats : L'étude concernait 357 patients tous services confondus. En 2007, 63,9% des patients ont reçu un traitement par rituximab dans le cadre de l'AMM. En ce qui concerne le hors AMM, 98 indications ont été classées dans le groupe II (27.5% des patients) et une seule dans le groupe III. Enfin, il est apparu que 30 patients (8,4%) présentaient une indication hors groupe ce qui signifie une prise en charge au cas par cas pour ces prescriptions et donc un risque de non remboursement pour le CHU. Dans ce groupe, 11 indications différentes ont été répertoriées. Les posologies administrées et les délais inter-cures étaient conformes dans la quasi-totalité des cas. La tolérance était satisfaisante.

Discussion/conclusion : L'analyse de l'ensemble des prescriptions de rituximab a mis en évidence une utilisation correcte de ce médicament avec un respect du contrat de bon usage pour 91.3% des patients. Ce bon résultat a satisfait l'ensemble des médecins et pharmaciens qui gèrent les prescriptions de ce médicament puisqu'une seule indication n'était pas réellement justifiée. L'implication et la collaboration médecin-pharmacien sont essentielles et doivent continuer pour faire respecter les référentiels dans les établissements de santé.

ETUDE DE L'OPTIMISATION DU COUT DES PREPARATIONS DE SERINGUES DE BORTEZOMIB. IMPACT DE LA CENTRALISATION DES RECONSTITUTIONS ET DE L'UTILISATION DES FLACONS DOSES A 1 MG.

DAUL Marion, CASTRO Pierre, PEYRON Florence, CHARBIT-BUES Martine
Unité de Reconstitution des Cytotoxiques de l' Hôpital Nord, AP-HM, Marseille, France.

Introduction : la prescription fréquente de bortezomib, molécule très coûteuse, par le service d'onco-hématologie rend indispensable l'optimisation de son utilisation sur le plan pharmaco-économique.

Objectifs : le but de notre travail est d'évaluer les économies générées par différentes stratégies lors de la fabrication des seringues de bortezomib afin de réduire au maximum les dépenses relatives à cette spécialité.

Matériel et méthodes : une étude rétrospective a été menée sur une période d'un mois en juin 2009. Pour chaque fabrication, la réduction des dépenses liée à la centralisation et à la gestion des reliquats ainsi que celle qui serait due à l'utilisation potentielle de flacons de 1 mg ont été évaluées. Les pertes dues à la péremption des reliquats (24 h de stabilité pour un flacon reconstitué) ont été calculées dans différentes éventualités : fabrication non centralisée, centralisée avec utilisation de flacons à 3.5 mg uniquement, et centralisée avec utilisation de flacons à 1 mg uniquement.

Résultats : 27 préparations de bortezomib ont été effectuées sur la période de l'étude pour 10 patients. La centralisation et la gestion des reliquats permettent de réduire le coût de 22 % soit une économie de 7002 euros pour une période d'un mois, ce qui pourrait représenter 84 000 euros pour un an. L'utilisation de flacons à 1 mg permettrait d'effectuer une économie supplémentaire de 18 % soit 4 473 euros pour un mois (53 676 euros estimés sur un période d'un an). Au total cette économie représente 7 % du budget annuel dédié aux anticancéreux. Concernant les pertes dues aux reliquats jetés, la centralisation permet de les réduire de 38 % (8 868 euros jetés au lieu de 14 301 euros) et les flacons à 1 mg pourraient diminuer ce coût de 68 % supplémentaires (2 871 euros détruits au lieu de 8 868).

Discussion-conclusion : la gestion des reliquats en système centralisé ainsi que l'utilisation de flacons de dosage plus adapté permettent de générer des économies importantes pour la spécialité bortezomib et de diminuer les pertes de façon considérable. Un regroupement plus systématique des cures sur une même journée pourrait être un facteur supplémentaire d'économie. Cette méthodologie doit être étendue à toutes les molécules « hors GHS » afin de permettre au système centralisé de préparation des cytotoxiques de contribuer au mieux à la réduction des coûts, qui est une priorité dans le contexte du plafonnement de l'évolution des dépenses.

INTERET DE LA CHIMIOEMBOLISATION PAR MICROSPHERES CHARGEES PAR RAPPORT A LA CHIMIOEMBOLISATION LIPIODOLEE CONVENTIONNELLE : A PROPOS D'UN CAS

F David, B Pourroy, E Kiouris, F Fafi, P Ries, V Vidal, L Villano, JF Seitz, D Braguer
CHU Timone. Services Pharmacie-Oncopharma, Oncologie digestive et Radiologie.

Introduction : Le traitement par chimioembolisation (CE) est une alternative chez les patients atteints de carcinomes hépatocellulaires (CHC). C'est une technique de radiologie interventionnelle loco-régionale. Un vecteur chargé avec un agent cytotoxique, mélangé à un produit de contraste, est injecté par voie intra-artérielle (IA) afin d'emboliser le système vasculaire tumoral et permettre une diffusion ciblée du principe actif en réduisant ses effets toxiques systémiques. La technique conventionnelle est la CE lipiodolée (CEL) qui utilise comme vecteur une émulsion d'esters éthyliques d'acides gras iodés. Depuis peu, la CE par microsphères chargées (CEM) utilise comme vecteur des microsphères d'embolisation constituées d'un polymère chargé en principe actif.

Matériel et méthode : Nous rapportons le cas d'un patient de 81 ans, atteint d'un CHC moyennement différencié et traité successivement par CEL puis CEM.

Résultats La lésion cancéreuse initiale se situait au niveau du foie droit et mesurait 68 mm. Le patient présentait un taux d'alpha foeto-protéine (AFP) de 8,9 ng/ml. Une CEL (50 mg épirubicine + lipiodol + produit de contraste = 116€), a été réalisée mais mal tolérée, avec douleurs abdominales, fièvre, cytolyse (ASAT=525UI/l et ALAT=149UI/l), et cholestase anictérique (PAL=403UI/l, GGT=253UI/l). En termes d'efficacité, l'imagerie de contrôle (scanner et IRM), effectuée un mois après le traitement par CEL, montrait une augmentation de la taille de la lésion à 90 mm. L'AFP élevée (10,7 ng/ml) objectivait une progression tumorale. Un traitement par sorafénib était alors instauré mais interrompu en raison d'une mauvaise tolérance (éruption cutanée). Le patient était ensuite inclus dans un protocole d'essai clinique, interrompu par le promoteur. Un bilan de progression mettait alors en évidence une lésion stable au niveau hépatique. Une cure de CEM a donc été décidée (150 mg doxorubicine pour 2 flacons de microsphères de diamètre compris entre 500 et 700µm + produit de contraste = 1933€). La CEM était bien tolérée d'un point de vue clinique et biologique (aucune perturbation du bilan hépatique). En termes d'efficacité, le scanner et l'échographie de contrôle ont révélé une diminution significative de la taille de la lésion à 67 mm et de manière concomitante, une diminution du taux d'AFP (7,4 ng/ml). Face à cette réponse encourageante, une seconde CEM va bientôt être réalisée.

Discussion / Conclusion

En termes de tolérance, la CEM a été bien mieux tolérée que la CEL chez notre patient. Concernant l'efficacité, seule la CEM a montré un effet sur la masse tumorale. La CEM semble donc présenter un intérêt dans la prise en charge des patients présentant un CHC bien qu'elle induise un surcoût majeur (+ 1817€). Il conviendrait cependant de pondérer ce surcoût en fonction notamment des durées d'hospitalisation, des comédications et de la fréquence des cures.

PRESCRIPTIONS DE CHIMIOThERAPIE CHEZ LE SUJET DE 80 ANS ET PLUS : QUELLES ADAPTATIONS POSOLOGIQUES

F.Decrozals, J Bonnet, I Paillole, L Mourey, V Flanzky, A Cabelguenne, E Chatelut.
Institut Claudius Regaud. Service Pharmacie. 20-24 Rue du Pont Saint Pierre.31052 Toulouse

Introduction:Le cancer touche à ce jour toutes les tranches d'age de la population. A l'Institut Claudius Regaud , nous avons réalisé un état des lieux sur l'année 2008 de nos pratiques de prescriptions chez le sujet de 80 ans et plus afin d'essayer d'harmoniser et d'optimiser la prise en charge de ces patients.

Matériels et méthodes : Grace aux prescriptions informatisées , nous avons requêté sur l'année 2008 les instauration de traitements ainsi que leurs adaptations posologiques .

Nous avons analysé chez ces patients le type de chimiothérapie instauré en fonction de la localisation de la maladie ainsi que la mise en place d'une adaptation posologique dès l'instauration ou au décours du traitement.

Résultats : 52 patients de 80 ans et plus ont bénéficié d'un à plusieurs traitements au cours de l'année 2008.

59,6% patients sont des femmes.

Les localisations se répartissent ainsi 30,8% pour sein; 30,8 % pour urogyneco urinaire; 11,6% digestif, 7,7 pour le cérébral; 5,7 % pour le poumon ainsi que le mélanome et 7,7% pour les autres localisations.

59 protocoles de traitement ont été instaurés dont 8,4% dans le cadre d'un essai clinique.34% de ces protocoles sont des protocoles administrées par voie orale.

44% des ces protocoles ont nécessité une adaptation posologique à l'instauration et ou en cours de traitement.

Discussion/Conclusion:La prise en charge d'un traitement de chimiothérapie chez le sujet de 80 ans et plus est une pratique médicale et pharmaceutique quotidienne.

A l'Institut Claudius Regaud, lors de l'instauration d'un traitement, l'adaptation de posologie n'est pas protocolisée et ne semble pas liée aux effets indésirables connus notamment hématologiques de ces protocoles.

Au décours du traitement cette adaptation est très souvent corrélée à la survenue d'effets délétères du traitement notamment la fatigue et l'altération de l'état général.

La prise en charge de cette population de patient nécessite donc une évaluation pluridisciplinaire du bénéfice risque du protocole instaurée ainsi que de son coût au vue du devenir de ces patients.

TEMSIROLIMUS : DE L'AMM AUX PRATIQUES CLINIQUES

EXINGER D, HITTINGER N, SCHOTT R, PREBAY D

Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss. 3, rue la Porte de l'Hôpital. 67065 STRASBOURG

Introduction : Le référentiel de bon usage (RBU) des spécialités remboursées en sus des groupes homogènes de séjour (GHS) utilisées dans les cancers urologiques et génitaux a été publié par l'Institut National du Cancer (INCa) en juillet 2009. Aucun protocole temporaire d'utilisation (PTT) n'a été retenu dans ce référentiel, notamment pour le temsirolimus (TSL) dont l'AMM restreint l'usage à la 1^{ère} ligne de traitement des patients atteints de carcinome rénal avancé présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la conformité des prescriptions, dans notre établissement, de TSL à l'AMM, l'objectif secondaire étant d'évaluer la tolérance du TSL.

Matériel et méthodes : Etude rétrospective portant sur l'ensemble des patients traités par TSL entre février 2008 et août 2009 au Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss. Les données ont été recueillies dans les dossiers patients et dans la base de notre logiciel informatique de prescription des chimiothérapies.

Résultats : Sur cette période, une cohorte de 8 patients (2 femmes, 6 hommes) a été traitée par TSL. L'âge moyen des patients est 57,9 ans (écarts : 41-78 ans). Au 1^{er} août 2009, 78 cures de TSL ont été administrées, le nombre médian de cures par patient est 6 cures (écarts : 4-24 cures). La posologie hebdomadaire moyenne administrée est 22,6 mg (soit 90,4% de la dose pleine). Tous les patients ont été traités pour un carcinome rénal à cellules claires métastatique et ont subi une néphrectomie. 7 patients ont bénéficié du TSL plus de 12 mois après le diagnostic initial et 1 patient dans une période inférieure à 12 mois. Un seul patient a été traité par TSL en 1^{ère} ligne, 3 patients en 3^{ème} ligne, 1 patient en 4^{ème} ligne, 2 patients en 5^{ème} ligne et 1 patient en 9^{ème} ligne thérapeutique. Les principaux effets indésirables observés ont été d'ordre dermatologique (acné, prurit), respiratoire (dyspnée), digestif (mucites, vomissements), hématologique ou biologique (hyperkaliémie, hyperglycémie, dyslipidémie). A la fin du recueil, 2 patients étaient encore en cours de traitement par TSL. Le TSL a été interrompu pour progression chez 5 patients et pour intolérance chez 1 patient.

Discussion/conclusion : Les résultats de notre évaluation laisse apparaître que le TSL est peu prescrit en 1^{ère} ligne et qu'il est utilisé chez des patients à un stade avancé de leur maladie en étant pourtant bien toléré. Cependant, l'AMM restrictive du TSL impose aux prescripteurs de justifier son utilisation au-delà de la 1^{ère} ligne afin d'être en conformité avec le RBU. La prise en charge du cancer rénal métastatique a fortement évolué ces dernières années et le TSL a sa place dans l'arsenal thérapeutique des oncologues au même titre que les antiangiogéniques ayant une AMM dans cette indication (sunitinib, sorafénib, bévacizumab). Cependant plusieurs questions restent posées : quel traitement en 1^{ère} ligne ? Que prescrire lors de la progression de la maladie ? Le RBU publié cet été n'a pas permis de répondre à ces questions.

INFLUENCE DE LA MISE A JOUR DES DONNES PHYSIOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES DES PATIENTS SUR LE CALCUL DES DOSES DE CHIMIOTHERAPIE ANTICANCEREUSE

W. Tourid, V. Nguyen, A. Terkemani, M. Ferry, F. Fauvelle
Service Pharmacie, GHI Le Raincy-Montfermeil, 10 rue du général Leclerc, 93370 Montfermeil

Introduction : le calcul des doses de chimiothérapie anticancéreuse (CT) fait appel à des paramètres physiologiques (poids, taille) voire biologiques (créatininémie). Il est important de mettre à jour ces paramètres pour adapter le traitement aux posologies recommandées. Ce travail a pour but d'évaluer les pratiques de nos cliniciens dans ce domaine et de discuter de l'impact d'une absence d'actualisation de ces paramètres sur le calcul des doses de CT et des conséquences cliniques potentielles.

Matériel et méthodes : L'étude a été conduite sur 2 périodes distinctes (3 semaines en février 2008 et 2 semaines en décembre 2008). Les doses théoriques (recalculées à partir du poids et/ou de la créatininémie réelles) ont été comparées a posteriori aux doses réellement administrées aux patient (prenant en compte les données saisies par le médecin dans le logiciel de prescription). A l'issue de la première période, un paramètre du logiciel a été activé pour inciter les médecins à revoir le poids, la taille et la créatininémie des patients le jour de leur séance de CT. L'intérêt de cette démarche a été recherché.

Résultats : Sur les 317 doses calculées lors de la première période (151 prescriptions), seules 40,7% étaient non modifiées (dont 6,6% seulement grâce à une prise en compte correcte des paramètres du patient). Les doses étaient sur-estimées dans 27,8% des cas (écart moyen : 6,7%,) et surestimées dans 31,3% des cas (écart moyen : -6,2%). Les principales erreurs ont été rencontrées avec le trastuzumab (m = 10,6%), le carboplatine (m = 12,1%, dont une sous-estimation de 55% pour un patient) et le bévacizumab (m = 12,5%). L'activation du message d'alerte sur le logiciel a permis d'obtenir 86,6% de doses inchangées lors de la deuxième période de l'étude (sur 98 prescriptions et 187 doses calculées).

Discussion/conclusion : Les produits dont les doses sont calculées en mg /kg (certains anticorps monoclonaux) ou en fonction d'une AUC cible (carboplatine, faisant intervenir la créatininémie en plus du poids) sont plus sensibles aux modifications que les produits basés sur la surface corporelle, elle même pas toujours affectée par une modification du poids. L'activation du message d'alerte sur le logiciel a largement contribué à sensibiliser les médecins à la notion de « juste posologie », ce qui devrait réduire le risque d'échec thérapeutique (en cas de sous-dosage) et de majoration des effets indésirables (en cas de sur-dosage, avec risque d'apparition précoce de la neurotoxicité limitante de l'oxaliplatine pouvant conduire à modifier le traitement adjuvant d'un cancer colorectal et à favoriser une poursuite évolutive).

IMPACTS CLINIQUE ET ECONOMIQUE DE L'UTILISATION DE NOUVELLES MOLECULES DE CHIMIOTHERAPIE DANS LE CANCER DU SEIN METASTATIQUE : ETUDE COMPARATIVE DE 2 COHORTES DE PATIENTES 1994-1998 et 2003-2006

G. Galy¹, SI. Labidi², D. Perol³, JF. Latour¹, JP. Guastalla², B. Favier¹

¹Service Pharmacie, ²Service d'Oncologie Médicale, ³Service de Biostatistiques. Centre Léon Bérard 28 rue Laennec 69008 Lyon.

Introduction : Bien que de nouveaux agents de chimiothérapie ont été approuvés au cours de la dernière décennie pour le traitement du cancer du sein métastatique (CSM), il n'a pas été démontré que leur utilisation ai modifié le pronostic de la survie des patientes. Cette étude a pour but d'évaluer l'impact clinique et économique de l'utilisation de ces médicaments.

Matériels et méthodes: Nous avons mené une étude rétrospective sur deux cohortes de patientes atteintes d'un CSM diagnostiqué entre 1994-1998 et 2003-2006. Ces patientes ont été identifiées à partir de la base de données du centre Léon-Bérard (Lyon). La survie globale (SG) a été calculée à partir de la date du diagnostic du CSM jusqu'à la date du décès ou la date des dernières nouvelles. Le coût des chimiothérapies a été calculés sur la base des prix 2008 des Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC). Les survies ont été comparées par le test de *log-rank*, et l'analyse multivariée des facteurs pronostiques a été calculée selon la méthode de Cox. Les caractéristiques des tumeurs, des traitements et les coûts de la chimiothérapie ont été comparés par le test du X².

Résultats: 301 patientes atteintes d'un CSM ont été incluses dans l'étude. Le suivi médian était de 3,87 ans. Aucune différence significative n'a été observée concernant la survie globale des deux cohortes avec une SG médiane de 2,76 ans pour les 149 patientes diagnostiquées entre 1994-1998 et 2,68 ans pour les 152 patientes diagnostiquées entre 2003-2006 (HR=1,04, IC95% [0,70 ; 1,55]; $p=0,83$). Le nombre médian de lignes de chimiothérapie était similaire dans les deux groupes et égal à 3. Le coût médian de la chimiothérapie par patiente était 3 fois plus élevé dans la cohorte 2003-2006 (25 320 €) que la cohorte 1994-1998 (8 865€; $p<0,001$). En analyse multivariée, les principaux facteurs pronostiques de la SG étaient le nombre de sites métastatiques (HR=2,06 ; $p<0,0001$), les métastases osseuses (HR=0,67, $p=0,007$), et les récepteurs hormonaux (HR=0,56 ; $p=0,002$). Les patientes, qui surexpriment HER-2, avaient la même survie que celles qui ne le surexprimaient pas (HR=0,99, $p=0,99$).

Discussion/Conclusions: Notre étude rétrospective, sur un nombre limité de malades, ne retrouve pas, en conditions de pratique clinique, les résultats obtenus au cours des essais randomisés de chimiothérapie. Néanmoins à un stade où la médiane de survie ne dépasse pas 3 ans, l'amélioration bien établie des symptômes liés à la maladie par la chimiothérapie est corrélée à une meilleure qualité de vie des patientes. Dans les circonstances actuelles de maîtrise des dépenses de santé, une étude coût-utilité, évaluant à la fois le coût du traitement et la qualité de vie des patientes pourrait apporter des réponses complémentaires à notre étude.

CONTROLE QUALITATIF ET QUANTITATIF DES PREPARATIONS D'ANTICANCEREUX :
ETAT DES LIEUX SIX MOIS APRES LA MISE EN PLACE D'UN SPECTROPHOTOMETRE

S. Crochon, G. Galy, M. Nouvel, S. De Sobarnitsky, S. Faure-Colson, C. Lecca, JC. Desgrandschamps, C. Cuissinat, C. Pivot : Unité de Préparation Centralisée Pharmaceutique (UPCP), Hôpital Edouard Herriot 5, place d'Arsonval – 69437 LYON Cedex 03

Introduction : Afin de garantir la qualité et la sécurité du circuit des anticancéreux, un contrôle qualitatif et quantitatif semble essentiel dans l'étape de préparation des chimiothérapies. Les pharmaciens de l'UPCP de l'hôpital Herriot ont fait le choix d'acquérir un équipement de contrôle analytique permettant l'identification du médicament et du vecteur de dilution ainsi que le dosage du cytotoxique avant leur administration au patient. Multispec, technique de spectrométrie UV-visible et IR développée par la société Microdom®, a été retenue. Notre objectif est d'établir un état des lieux six mois après la mise en routine de l'automate.

Matériel et méthodes : L'appareil est un spectrophotomètre Multispec à double détection UV/Visible et IR. Il se compose également d'un logiciel Multipsec d'acquisition et de quantification. L'analyse qualitative de la molécule et du vecteur de l'échantillon a lieu par comparaison des spectres d'absorption obtenus, avec la bibliothèque informatisée regroupant les spectres de référence. La validation qualitative est effectuée lorsque l'indice de recherche est $\geq 96\%$. La calibration est réalisée au préalable, pour chaque molécule et par solvant, avec des gammes étalons couvrant l'ensemble des concentrations usuelles des chimiothérapies. La validation quantitative est effective lorsque l'erreur entre la concentration théorique et la valeur d'analyse est $\leq \pm 15\%$.

Résultats : Depuis février 2009, la technique a été mise au point pour 10 molécules de chimiothérapie (5-Fluorouracile, Carboplatine, Cisplatine, Cytarabine, Daunorubicine, Doxorubicine, Gemcitabine, Irinotécan, Oxaliplatine, Paclitaxel). En six mois, 1814 contrôles ont été effectués a priori représentant 26% des préparations de l'UPCP. L'analyse qualitative montre que tous les échantillons testés ont été justement identifiés. L'analyse quantitative montre que l'écart entre la mesure Multispec et la valeur théorique est $\leq \pm 10\%$ pour 98% des échantillons testés, est $\leq \pm 15\%$ pour 99% de ces mêmes échantillons et deviennent tous conformes lors d'un deuxième prélèvement.

Discussion/conclusion : Le faible pourcentage que représentent les contrôles par rapport à l'activité totale est essentiellement imputable à des critères de prélèvement stricts imposant des échantillons de 1 mL prélevés sur des poches de volume ≥ 100 mL. Ceci représente la principale limite de cette méthode puisqu'à ce jour, les pousses-seringue et les poches ≤ 50 mL sont exclus du contrôle. La grande majorité des rejets quantitatifs sont dus à une mauvaise homogénéité des préparations lors du prélèvement. Cette technique est simple et rapide d'utilisation permettant un contrôle a priori. Cependant, la formation et l'encadrement du personnel ainsi que l'intégration de cette étape dans le processus d'assurance qualité est nécessaire. Enfin, nous envisageons

NOUVELLE FORME D'IRINOTECAN A 500 MG/25ML : STABILITE PHYSICO CHIMIQUE EN PRATIQUE

Grau Delphine, Bekhtari Khedidja, Malosse Françoise, Pinguet Frédéric
Service pharmacie, CRLC Val d'Aurelle, 208 rue des Apothicaires 34298 Montpellier

Introduction : L'optimisation du travail en unité de préparation des chimiothérapies (sécurité, temps de préparation, qualité...) impose la mise à disposition de conditionnements contenant des quantités de principe actif de plus en plus importantes. L'irinotécan est un agent antinéoplasique qui agit comme inhibiteur spécifique de l'ADN topo-isomérase I. L'irinotécan est désormais disponible sous forme d'une solution concentrée à 500 mg/25ml Mylan®. Nous avons étudié les différentes conditions de stabilité de la nouvelle forme d'irinotécan commercialisée prête à l'emploi et présente sous forme limpide, ainsi que des solutions diluées dans le soluté d'administration.

Matériel et Méthodes : Les préparations ont été réalisées selon les procédures et les référentiels standardisés de notre unité de reconstitution des chimiothérapies. L'influence de divers paramètres a été étudiée sur la solution concentrée d'irinotécan à 500mg/25ml Mylan® et sur les solutions diluées en poche à 2 concentrations (0,8 et 2 mg/ml) : la température (+4°C et +20°C), la luminosité (+/- lumière), l'incidence des ponctions multiples. Un dosage analytique qualitatif et quantitatif par chromatographie liquide haute performance, effectué en triplicate, ainsi qu'une évaluation de l'aspect de la solution (coloration, limpidité), ont été réalisés à J0, J7 et J14 pour la solution concentrée, et à J0 et J4 pour les solutions diluées. La limite de stabilité a été fixée comme une diminution de 10% (+/- écart type) de la concentration initiale en principe actif. Enfin, une mesure du pH a été effectuée à J0, J3, J5, J7 et J14 pour la solution concentrée.

Résultats : Nous n'avons pas observé de variation de coloration et de limpidité pour la solution concentrée et pour les solutions diluées d'irinotécan. Aucune variation importante de concentration n'a été constatée par dosage HPLC, le pourcentage maximum de dégradation dans notre étude étant de 2,80%. Enfin, les variations de pH observées n'ont pas excédé 0,55 point pH.

Discussion/Conclusion : Notre étude montre que les solutions d'irinotécan à 500mg/25ml Mylan® restent chimiquement et physiquement stables, jusqu'à 14 jours pour la solution concentrée et 4 jours pour les solutions diluées, quelles que soient les conditions d'expérimentation.

CONSEQUENCES DU MULTIPONCTIONNEMENT DES FLACONS (CONTACT AVEC METAUX ET AVEC L'AIR) SUR LA STABILITE DE 9 MEDICAMENTS ANTICANCEREUX ET D'UN ADJUVANT

Guiller Elsa, Bekhtari Khedidja, Malosse Françoise, Poujol Sylvain, Pinguet Frédéric
Pharmacie, CRLCC Val d'Aurelle 34298 Montpellier Cedex 5

Introduction et objectif :

Les unités centralisées de préparation de cytotoxiques se sont généralisées dans les structures hospitalières afin de subvenir aux besoins qualitatifs croissants mais surtout quantitatifs. Pour des raisons pratiques mais aussi économiques, il est nécessaire d'utiliser de gros conditionnements pour cette activité. Ces gros flacons, utilisables pour plusieurs préparations, sont multiponctionnés. Aucun travail n'a été réalisé sur les conséquences que ces multiponctionnements pouvaient avoir sur la stabilité des médicaments anticancéreux. L'objectif de notre étude a donc été d'évaluer la stabilité de différents cytotoxiques: 1) en contact avec des aiguilles (présence de métaux) et 2) en contact avec l'air introduit lors du multiponctionnement (casse du vide ou du gaz inerte).

Matériels et méthodes :

9 médicaments ont été testés: doxorubicine, épirubicine, paclitaxel, docétaxel, fluorouracil, irinotecan, cisplatine, oxaliplatine, gemcitabine; et 1 adjuvant: le levofolinate de calcium. Après reconstitution, plusieurs aiguilles (acier inoxydable), selon la taille du flacon, ont été plongées dans les flacons pendant une durée de 30 jours. Cette opération a été effectuée dans le cadre des bonnes pratiques pharmaceutiques en vigueur. Les flacons ont été conservés selon leur mode de conservation recommandée par le fabricant ou la littérature scientifique, soit 3 à température ambiante et 7 à +4°C. Pour chaque médicament, 3 flacons ont été testés. Un prélèvement de chaque flacon a été réalisé à J0, J15 et J30. Un dosage analytique par chromatographie liquide haute performance pour chaque produit a été effectué selon les méthodes de dosage validées de chaque produit. La limite de stabilité a été fixée comme une diminution de la concentration de 10% (+/- écart type).

Résultats :

La faisabilité technique n'a pas représenté de difficultés particulières. Sur le plan qualitatif, nous n'avons pas remarqué de variations de coloration ni la présence de précipités dans les flacons. Sur le plan quantitatif, les concentrations des 10 produits testés ont été retrouvées stables à J15, ainsi qu'à J30 avec des écart-type <3% pour tous les échantillons. On constate que, majoritairement, (mis à part pour la gemcitabine et l'irinotécan) les concentrations retrouvées sont très légèrement supérieures aux concentrations théoriques inscrites sur les flacons, ce qui montre le léger surdosage des fabricants. Quelque soit les conditions de stockage des produits (température ambiante ou +4°C), aucune variation de concentration particulière n'a été observée (phénomènes d'évaporation).

Discussion/Conclusion :

La casse du vide ou du gaz présent dans le flacon (air ou azote) et/ou un contact prolongé en présence d'acier inoxydable ne semblent pas avoir d'effet sur la concentration des produits testés. Nos résultats montrent que ces produits restent chimiquement stables pendant au moins 30 jours. Dans le cadre de nos pratiques pharmaceutiques de préparation des chimiothérapies anticancéreuses, nous ponctionnons à de nombreuses reprises les flacons contenant des formes liquides fournies par les industriels mais aussi les reconstitutions (formes sèches). Notre travail permet de valider les études de stabilités de la littérature correspondantes selon nos pratiques mais aussi celles concernant les dilutions dans les solutés d'administration. Notre étude démontre que, pour les produits que nous avons testés, le ponctionnement multiple des flacons n'interfère pas sur la stabilité.

MISE A JOUR DES PROTOCOLES ANTI-EMETIQUES ET CREATION D'ORDONNANCES
AUTOMATISEES PAR PROTOCOLE DE CHIMIOTHERAPIE

B. Hébert¹, S. Truet¹, JJ. Mora², P. Allain², D. Lemoine¹.

¹Pharmacie, ²UCP, Etablissements Hospitaliers du Bessin, 13 rue de Nesmond, BP18127, 14401 Bayeux Cedex.

Introduction : Les protocoles de prise en charge des nausées et vomissements n'étant pas toujours en conformité avec les nouvelles recommandations de prévention des nausées et vomissements chimio-induits (ASCO 2006, NCCN 2009), une mise à jour de tous les protocoles anti-émétiques a été effectuée, et une optimisation et une facilitation de la prescription des médicaments à prendre à domicile a été proposée aux médecins, ces prescriptions n'étant pas prises en charge par notre logiciel de prescription des chimiothérapies.

Matériel et méthodes : Les protocoles de chimiothérapie de notre Thésaurus ont été classés comme hautement, moyennement, faiblement et très faiblement émétisants et les thérapeutiques adjuvantes nécessaires ont été répertoriées. Le choix de la voie IV a été fait pour les sétrons et corticoïdes prescrits les jours de chimiothérapies, seule la voie orale est maintenue pour l'Emend®.

Des ordonnances pré-établies pour chaque protocole (et pour chaque cure si besoin) ont été conçues sur un fichier Excel de façon à ce que le médecin n'ait qu'à saisir la date de début de cure pour que les jours d'administration des médicaments soient calculés automatiquement. Il ne peut en aucun cas modifier les médicaments prescrits, mais les dates peuvent être modulées (en cas de jour férié lors de la cure par exemple). Ces ordonnances sont remises de façon anticipée au patient pour la cure à venir.

Résultats : Du fait de la standardisation des protocoles, les prescriptions sont devenues uniformes quel que soit le prescripteur ; les prescriptions systématiques de benzodiazépines et de Primpéran® ont disparu, de même que les prescriptions de sétrons en phase retardée. Les prescriptions de corticoïdes ont été homogénéisées (seul le Médrol® est prescrit, du fait de son AMM), avec disparition des chevauchements des prescriptions anti-allergiques et antiémétiques, qui figurent maintenant sur une même ordonnance.

L'automatisation des prescriptions a permis l'édition de véritables plans de prise explicites pour le patient avec la date et le moment de prise, la posologie exacte exprimée en milligrammes et en nombre de comprimés à prendre.

Discussion/conclusion : Ces prescriptions automatisées permettent de sécuriser l'ensemble du circuit des prescriptions liées à la chimiothérapie. Ces ordonnances constituent une aide pour le patient, et permettent ainsi de l'encadrer, en limitant les incompréhensions, les oublis ou les erreurs et en clarifiant les prescriptions. La mise en place de ces ordonnances a été effectuée auprès des patients avec les infirmières et les médecins, et leurs premiers échos sont favorables.

INSUFFISANCE RENALE ET CANCER : ETAT DES LIEUX AU CENTRE ANTICANCEREUX FRANCOIS BACLESSE DE CAEN.

B. Hébert¹, F. Joly², E. Sevin², C. Delcambre³, F. Divanon¹.

¹Pharmacie, ²Service d'Urogynécologie, ³Médecine de Jour, Centre François Baclesse, Avenue du Général Harris, 14076 Caen Cedex.

Introduction : Un état des lieux de la prévalence de l'insuffisance rénale (IR) et des modalités d'adaptations posologiques effectuées sur les chimiothérapies a été effectué au sein de 2 services du CLCC François Baclesse (la Médecine de Jour –MDJ- et le service d'Uro-gynécologie). La présentation des résultats en COMEDIMS a donné lieu à des mesures correctives.

Matériel et méthodes : Une analyse rétrospective des prescriptions faites sur CHIMIO™ sur une semaine en Médecine de Jour (208 patients), et sur trois semaines en service d'Uro-gynécologie (45 patients) a été effectuée, en utilisant comme Référentiels pour vérifier l'adaptation posologique des doses de chimiothérapies le Guide de Prescription des Médicaments chez le patient insuffisant rénal et le Vidal, en cas d'absence de données dans le GPR. Chaque prescription a été reprise : les dates des dernières créatinines plasmatiques ont été vérifiées et si besoin reprises sur le serveur du laboratoire (si la dernière créatinine plasmatique datait de plus de 2 mois, nous avons considéré que nous ne disposons pas de valeur pour l'état des lieux). Pour les patients dont l'IMC est supérieur à 30kg/m² ou de plus de 70 ans, le MDRD a été recalculé, car seule la clairance selon Cockroft et Gault (Cl C&G) est calculée sur CHIMIO™.

Résultats : En MDJ, sur 208 patients, 73 (34.6%) patients n'ont pas d'IR, 82 patients (39.9%) sont en IR légère, 17 patients (8.2%) sont en IR modérée, 2 patients (0.95%) sont hémodialysés. 2 patientes (0.95%) sont dénutries et ni la formule de Cockroft et Gault, ni le MDRD ne sont utilisables. On ne dispose pas de données pour 32 patients (15.4%).

En Uro-gynécologie, sur 45 patients, 18 patients n'ont pas d'insuffisance rénale (40%), 17 patients (37.8%) ont une IR légère et 10 patients (22.2%) ont une IR modérée.

Sur les 2 services, 8 prescriptions ont donné lieu à discussion en COMEDIMS du fait d'un écart entre la posologie prescrite et celle préconisée par les Référentiels. 5 prescriptions ont alors été justifiées et validées. Parmi les 3 autres, 2 patients présentaient une IR modérée, et dans un cas la diminution de 50% du Cisplatine, et pour l'autre cas, la diminution de 25% de l'Etoposide avaient été oubliées. Pour le dernier patient existait un écart entre la Cl C&G (71ml/min) et le MDRD (40ml/min) qu'il aurait fallu utiliser, s'agissant d'un patient obèse, ce qui aurait dû conduire à la diminution du moitié la posologie du Cisplatine et de 20% celle du Méthotrexate.

Discussion/conclusion : L'intérêt du calcul du MDRD a été approuvé par les médecins, qui voient la population de patients obèses ou âgés atteints d'un cancer augmenter. Les protocoles de CHIMIO™ doivent être mis à jour pour faire figurer les modalités d'adaptation des doses, qui devront être vérifiées lors de l'étape de validation pharmaceutique. Le choix de ne pas effectuer d'adaptation posologique devra être tracé et justifié dans le dossier du patient.

CONTAMINATION PAR DES PRODUITS CYTOTOXIQUES AU NIVEAU DES UNITES DE SOINS D'UN CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER : QUE FAIRE ?

Hua Catherine, Mantelin Myriam, Duban Martine
Service pharmacie - Centre Georges-François Leclerc - 1, rue Professeur Marion - 21079
Dijon

Introduction :

Le bris d'un flacon de médicament cytotoxique ou la dispersion de préparations cytotoxiques sur une surface présentent des risques potentiels immédiats pour le personnel hospitalier. L'usage de l'eau de javel pour nettoyer la surface imbibée de produits cytotoxiques est proscrit pour certains car cela peut former des composés toxiques. Afin de réduire ces risques, une procédure et un kit d'urgence spécial bris de flacons ou fissure de poche de chimiothérapie ont été mis en place dans chaque service.

Matériels et méthode :

En raison de l'absence de demande de renouvellement des kits, un questionnaire a été établi et distribué un jour donné au personnel hospitalier de différents services de soins afin de connaître leur point de vue sur ce kit et les mesures prises en cas de contamination liée au bris d'un flacon ou à une fissure d'une poche de chimiothérapie. Il comprend la connaissance de l'existence du kit, sa localisation, son mode d'emploi, sa composition et les mesures prises en cas d'accident.

Résultats :

46 questionnaires ont été remplis par le personnel (24 infirmiers, 5 gouvernantes, 5 brancardiers, 5 aide-soignants, 7 ASH). Sur les 46 personnes interrogées, 40 (87%) ne connaissaient pas l'existence du kit. Parmi eux, 38 aimeraient en disposer d'un (95%) : 28 personnes (74%) voudraient le mettre dans la salle de soins, 6 (16%) dans le vidoir et 4 étaient sans opinion (10%). Parmi les personnes connaissant son existence, 4 (67%) savaient où il devrait se localiser dans le service. 20 personnes (43%) ne savaient pas utiliser le kit et 18 (36%) n'avaient pas répondu à la question sur les modalités d'utilisation. Aucune personne ne connaissait la composition exacte du kit. 16 personnes (35%) auraient utilisé de l'eau de javel pour enlever le produit cytotoxique et 10 (22%) auraient utilisé d'emblée un détergent-désinfectant pour nettoyer la surface contenant des produits cytotoxiques.

Conclusion :

Un défaut de connaissance et d'information ont donc été constatés dans les services de soins de notre établissement. La diffusion dans les services de soins d'une procédure réactualisée et d'un kit étiqueté comprenant une notice explicative a été effectuée. Elle a été accompagnée d'une formation.

CERTIFICATION ISO 9001 D'UNE UNITÉ DE PRÉPARATION DE MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX INJECTABLES : UN CYCLE DE 3 ANS NÉCESSAIRE A UNE STRUCTURATION EFFICACE.

MP. Kuzzay, C. Bousquet, A. Maire, R. Respaud, V. André, JF. Tournamille, D. Antier
UBCO - Pharmacie Bretonneau – CHRU Tours, 2 Bvd Tonnellé, 37044 Tours cedex 09

Introduction : Le CHRU de Tours regroupe deux Unités de Biopharmacie Clinique Oncologique (UBCO), dont la production s'élève à 30 000 préparations par an (dont 85% sur le site de Bretonneau).

Dans une politique volontariste d'amélioration de la qualité et de la sécurité des prestations, les UBCO se sont engagées de façon transversale dans une démarche de certification en 2005. Après deux années de préparation, les deux unités ont obtenu leur certification selon la norme ISO 9001.

Matériel et méthodes : Cette préparation a nécessité le travail conjoint d'un technicien AQ et de plusieurs pharmaciens et a débuté par une auto-évaluation selon les 165 exigences de la norme. Cet état des lieux a permis d'organiser un rétro planning des critères à améliorer. Dans un 1er temps, il a fallu développer des outils de suivi des non conformités (NC). Après un an, des audits internes ont été réalisés, puis des enquêtes de satisfaction auprès de nos clients (médecins, cadres, infirmières). Une procédure d'appel d'offres a suivi pour le choix de la société réalisant l'audit. Les différents contrats avec les fournisseurs et clients ont été rédigés, ainsi que le Manuel Qualité (MQ). Après transmission des données à l'auditeur, l'audit externe de certification a eu lieu. Un délai de 15 jours est accordé pour répondre aux écarts majeurs (bloquants) et mineurs. La pertinence des réponses décide de l'obtention du certificat.

Résultats : Les auto-évaluations permettent de planifier et de rationaliser les axes d'amélioration en fonction de la complexité des items à faire évoluer, puis de vérifier la pertinence des axes corrigés. Les outils de suivi (tableau de bord, tableau de pilotage, synthèse mensuelle et quotidienne) se révèlent de précieux indicateurs qualitatifs et sont régulièrement revus pour augmenter leur pertinence par la cellule qualité transversale. Les 3 audits internes de suivi planifiés sur un cycle de certification (3 ans) balayent l'ensemble de la norme et permettent de relever les points critiques. Le programme d'amélioration de la qualité est revu annuellement au cours de la revue de direction, garantissant le suivi des actions menées au regard des remarques des auditeurs, des divers projets et dysfonctionnements importants. En terme d'écoute client, les résultats des enquêtes de satisfaction sont analysés et font l'objet d'opérations de communication dont l'efficacité est ensuite appréciée.

Discussion/conclusion : Les points à retenir d'un cycle de certification sont les suivants : la 1ère enquête de satisfaction doit posséder une méthodologie adaptée pour une exploitation optimale et répétable. Les cellules qualité (locales et transversale) et les revues de direction permettent, de manière constructive, l'amélioration des outils et l'adaptation des ressources, ainsi qu'une évaluation pertinente du Système de Management de la Qualité.

EXPERIMENTATION DE LA PRÉPARATION ANTICIPÉE DES CHIMIOTHERAPIES A L'UCPC

I. Larivière, J. Souchon, N. Hurelle, N. Morin-Légier, D. Laure, J. Lacroix.

Pharmacie du Groupe Hospitalier du Havre (GHH) J. Monod, 29 avenue Pierre Mendès France, 76290 Montivilliers

Introduction : L'unité centralisée de préparation des cytotoxiques (UCPC) de la pharmacie du GHH réalise l'ensemble des préparations de chimiothérapies de l'établissement (~7000/an). L'arrivée des ordonnances est inhomogène, avec un pic important entre 11 et 13 heures en début de semaine. Cette charge de travail arrive sur un temps limité ; les stress, fatigue et hypoglycémie résultants augmentent les risques d'erreur. De plus, l'accumulation du nombre de préparations à réaliser rend difficile la libération des poches de cytotoxiques dans un délai acceptable. L'objectif de cette étude est d'évaluer la faisabilité d'une préparation anticipée de certaines chimiothérapies afin de « lisser » la répartition des préparations sur la journée.

Matériel et méthodes : Nous avons sélectionné les protocoles de chimiothérapie pour lesquels les posologies sont rarement modifiées au fil des différentes cures et dont les produits sont peu chers et stables (ex : 5FU, CPM, ADM, CDDP,...). Un relevé fictif préalable de 5 semaines a permis de vérifier la faisabilité de l'étude (7,13% de rejets) et d'affiner la sélection de ces protocoles. Cette étude a ensuite été mise en pratique sur une période de 3 semaines pendant l'été 2009.

Résultats : 241 cures de chimiothérapie, soit un total de 534 préparations, ont été effectuées au sein de l'UCPC. Durant cette période, le pharmacien a sélectionné 62 préparations répondant aux exigences précédemment décrites. 63% ont réellement été préparées à l'avance et 28% ont finalement été jetées ; ce qui a engendré une perte de 43,55 euros, soit 22,5% du coût total des 39 chimiothérapies préparées à l'avance. 10 des 11 préparations jetées ont été préparées la 1^{ère} semaine de notre étude. Dans 72% des cas, le protocole a été annulé ; dans 11% des cas, il s'agissait d'un changement de protocole ; dans 17% d'une modification de dose > 3%. Statistiquement, il est aisé de préparer à l'avance 4 jours par semaine. En revanche, le lundi ne se prête pas à cette organisation (seuls 24% des préparations prévues le lundi contre 97% les autres jours) ; ceci est essentiellement dû à la surcharge de travail du lundi (1,5 à 2,6 fois plus de préparations).

Discussion/conclusion : L'analyse globale des 8 semaines indique que le fort taux de rejet de la semaine 1 reste une exception. Le lundi n'est pas propice à la préparation à l'avance (lendemain de week-end et programme chargé). En revanche, ceci est possible les autres jours de la semaine. La priorité des activités de l'UCPC doit être bien définie, afin que les préparations anticipées n'empêchent pas la réalisation des autres tâches quotidiennes (rangement, gestion des stocks,...). Après redéfinition des priorités sur la gestion de leur travail, le ressenti des préparateurs de l'UCPC a été globalement positif au terme de cette étude. Les résultats obtenus montrent l'intérêt de la préparation anticipée surtout pour le mercredi. Le protocole des préparations à réaliser à l'avance doit être finalisé afin de définir exactement le cadre de ces réalisations.

IMPACT ECONOMIQUE DE L'INTRODUCTION D'UNE TECHNIQUE INNOVANTE DE CHIMIOEMBOLISATION DANS LE CARCINOME HEPATOCELLULAIRE

C. Malbranche¹, M. Boulin¹, C. Pernot¹, J-P. Cercueil², P. Hillon³, F. Fagnoni¹, M-H. Guignard¹

Pôle Pharmacie¹, Pôle Imagerie Médicale², Service Hépatogastro-Entérologie³, 2 Bd de Tassigny, CHU de Dijon

Introduction : La chimioembolisation intra-artérielle lipiodolée (CEL) a aujourd'hui fait la preuve de son efficacité comme traitement palliatif du carcinome hépatocellulaire. Les nouvelles techniques de chimioembolisation utilisant des microsphères d'embolisation (DC BeadTM et HepaSphereTM) visent désormais à améliorer l'efficacité de la technique en essayant de maintenir le plus longtemps possible l'anticancéreux au contact de la tumeur.

Matériel et méthodes : L'objectif de ce travail est d'étudier et de comparer les coûts médicaux directs hospitaliers de la première cure de chimioembolisation des patients atteints de CHC, qu'il s'agisse d'une CEL ou d'une chimioembolisation utilisant HepaSphereTM, selon deux méthodes de valorisation : la comptabilité analytique (CA) de notre CHU et les tarifs nationaux d'hospitalisation de la tarification à l'activité (T2A). Le coût du séjour d'un patient hospitalisé pour une première cure de chimioembolisation correspond à la somme des coûts d'unité d'œuvre multipliée par la durée de séjour du patient dans chaque unité et des dépenses pharmaceutiques. Le coût de séjour obtenu selon la CA est ensuite comparé au tarif national du Groupe Homogène de Séjours (GHS).

Résultats : Dans l'étude économique, la CA du CHU nous fournit un coût moyen de « référence » pour une première cure de chimioembolisation intra-artérielle lipiodolée de 4 332 € (n = 24), et un coût moyen de « référence » pour une première cure de chimioembolisation avec HepaSphereTM de 5 641 € (n = 7). Ce coût de prise en charge semble correctement valorisé par les tarifs nationaux d'hospitalisation pour la première cure de CEL : 4 507 € (*versus* 4 332 € pour la CA). Il semble en revanche sous-estimé pour la première cure de chimioembolisation avec HepaSphereTM : 3 271 € (*versus* 5 641 € pour la CA).

Discussion/conclusion : La chimioembolisation avec HepaSphereTM est donc plus coûteuse que la CEL et semble aujourd'hui moins bien valorisée par les tarifs nationaux de la T2A. Un financement en supplément des GHS du produit HepaSphereTM est une solution potentielle pour une meilleure tarification de l'acte de chimioembolisation. Ces résultats peuvent peut-être aussi s'expliquer par un biais de sélection des cas traités par HepaSphereTM. L'effectif de notre étude étant limité, une enquête supplémentaire paraît nécessaire pour évaluer de manière plus précise les deux techniques de chimioembolisation en tenant compte de la stratégie thérapeutique, et pour cibler les profils des patients susceptibles de bénéficier d'une technique plutôt que de l'autre.

CHIMIOThERAPIES : QUELLES SONT LES CAUSES DE CHANGEMENT DE DECISION THERAPEUTIQUE ?

D. Mirkovic, B. Mongardon, A. Perdriel, V. Chedru-Legros
CHU de Caen, Unité de Préparation des Chimiothérapies, 14033 CAEN Cedex

Introduction : L'activité de l'unité centralisée des chimiothérapies s'organise autour d'un planning prévisionnel transmis par les unités de soins. Ce planning est établi suite aux décisions prises en réunion de concertation pluridisciplinaire et à la programmation des rendez-vous avec les patients dans la logique de son traitement. Les stocks de l'unité de préparation centralisée et de l'isolateur classique « avec stockage » sont organisés sur la base de ces plannings et toute modification de traitement peut générer des perturbations pour une activité réalisée en flux tendu (préparation et stérilisation inutiles de plateaux de médicaments, préparation supplémentaire de plateaux, traitement non en stock et par conséquent retard dans l'organisation des soins, sortie retardée du patient). Nous avons souhaité relever les causes des changements de décision thérapeutique, en vue d'en transmettre l'origine aux prescripteurs dans le cas où des mesures préventives pourraient être appliquées puisque ces dysfonctionnements présentent des conséquences à la fois pour l'unité de préparation centralisée mais aussi pour le service de soins et le patient.

Matériel et méthodes : Une enquête a été réalisée pendant trois mois sous forme d'un questionnaire : toutes les modifications de protocole (report, arrêt de traitement, changement de protocole) ont été relevées et les causes du changement ont été recherchées par interrogation du prescripteur ou de l'infirmière (par téléphone), soit lors des staffs médico-infirmiers, soit par recherche de l'information dans le logiciel de prescription (CHIMIO®).

Résultats : les changements de décision thérapeutique par rapport au planning prévisionnel et leurs causes ont été recherchés pour 100 prescriptions de 100 patients hospitalisés dans 9 services et ont été analysés. Parmi les changements de décision thérapeutique relevés, 80% correspondent à des reports de cure, 11% à des arrêts définitifs de traitement et 8% à des changements de protocole. Aucun patient n'est sorti d'essai clinique. Une annulation de cure a été liée à une hospitalisation dans un établissement de santé périphérique. Les raisons des reports de cure sont : la toxicité hématologique (41%), l'altération de l'état général (21%), les erreurs de programmation (13%). Les autres cas (25%) sont liés à des complications non imputables aux traitements de chimiothérapie : gastro-entérites en période hivernale, altération de l'état clinique nécessitant un changement de service et une opération en urgence (mise en place d'une prothèse de hanche). Les arrêts définitifs sont liés à la progression de la maladie et la mise en soins palliatifs ; un patient a refusé sa prise en charge thérapeutique. Quant aux changements de protocole, ils sont corrélés le plus fréquemment à une toxicité hématologique et à l'évolution de la maladie. Une erreur de prescription est à noter.

Discussion/conclusion : Il ressort de cette étude quatre points importants : le rôle accessoire du logiciel dans la recherche des causes de changement thérapeutique, le manque de communication en temps réel avec les équipes cliniques, l'intérêt de participer aux staffs et le besoin de l'accès du pharmacien aux bilans biologiques et au dossier patient informatisé.

EVALUATION DES BESOINS EN SOINS PHARMACEUTIQUES CHEZ 30 PATIENTS ATTEINTS DE CANCER

A NAHMIASH¹, L BERTAULT¹, G-A ESTOCQ², S BARBAULT FOUCHER¹, A RIEUTORD¹

¹- Hôpital Antoine BECLERE, AP-HP, Service Pharmacie, 157 Rue de la Porte de Trivaux, 92140 CLAMART,

²- Réseau OSMOSE, 20-22, avenue Edouard Herriot - Immeuble le Carnot - Hall 9 - 92350 - Le Plessis Robinson

Introduction : Le développement des chimiothérapies orales et des soins de support en cancérologie est en plein essor en ville. Un groupe de travail composé de pharmaciens (PH) officinaux et hospitaliers membres du réseau de cancérologie des Hauts-de-Seine Sud Osmose a entrepris une étude observationnelle auprès de patients cancéreux. L'objectif était d'analyser leurs besoins en soins pharmaceutiques (SP) et de mettre en évidence le rôle du PH d'officine dans leur prise en charge.

Matériel et méthodes : Un questionnaire a été conçu et validé par le groupe projet et comprenait 8 grands thèmes. Deux PH hospitaliers ont réalisé des entretiens semi-directifs individuels des patients cancéreux, recrutés par les PH d'officine. Les entretiens (durée fixée à 90 minutes maximum) se déroulaient soit au sein de leur officine habituelle soit à domicile. Les patients recevaient des chimiothérapies parentérales et/ou orales. L'étude s'est déroulée sur 5 mois.

Résultats : Au total, 10 officines ont participé au recrutement de 30 patients. L'âge moyen était de 60 ans. Seulement 57% des patients connaissent le nom de leur traitement anticancéreux. 70% ont le sentiment d'être bien accompagnés au cours de leur maladie. Parmi les 47% de patients qui se posent des questions, 50% s'interrogent sur la maladie et le traitement et 64% sur les effets indésirables (EI). 83% n'hésitent pas à poser des questions à leur pharmacien (88% sur les EI et 68% sur l'indication d'un médicament). Seulement 43% d'entre eux ont reçu des informations écrites sur le cancer ou sa prise en charge et 37% ont un carnet de suivi. 30% pratiquent l'automédication. Les patients ne connaissent pas la conduite à tenir en cas d'oubli d'une prise (33%) et de vomissements après une prise (93 %). Par contre 67% connaissent les EI possibles. 90% pensent que le pharmacien a un rôle à jouer dans leur prise en charge. Enfin, 90% ne connaissent pas l'existence des réseaux de cancérologie. Au niveau qualitatif, les points récurrents cités par les patients sont le manque d'humanité, d'information et de communication avec l'équipe médicale. Ils soulignent également la communication erratique entre la ville et l'hôpital et la complexité des ordonnances de sortie.

Discussion/Conclusion : Cette étude a permis d'identifier les besoins des patients atteints de cancer. Différentes pistes d'actions émergent de ce projet : place stratégique du PH d'officine, information sur les réseaux de cancérologie, continuité des soins, connaissance et diffusion des EI, mise à disposition de fiches médicaments. L'analyse qualitative met en évidence la nécessité de faire des plans de SP aux patients, de connaître les interactions médicamenteuses avec les chimiothérapies et de savoir les orienter vers une prise en charge psychologique. Il apparaît indispensable de former les PH à la culture des plans de SP et d'éduquer le patient par les équipes médicales et paramédicales de ville et d'hôpital. A l'issue de ce travail, le groupe des pharmaciens d'Osmose va définir une stratégie à adopter pour les 3 ans à venir afin de répondre sur le terrain aux besoins identifiés par cette étude.

PLACE DES DISPOSITIFS MEDICAUX PRESENTES COMME 'CLOS' A L'URC DU CENTRE HOSPITALIER DU MANS.

C. Hubert, L. Jemour, A.M. Vidal, A.M. Caminondo, C. Naveau-Ploux, L. Pecquenard.
Pharmacie, Centre Hospitalier, 194 avenue Rubillard 72037 LE MANS Cedex 9

Introduction

La commercialisation de dispositifs présentés comme 'clos' pour la manipulation des anticancéreux nous a amené à nous interroger sur leur place au sein de l'Unité de Reconstitution des Cytotoxiques. Afin de les étudier, nous avons mené une enquête auprès d'autres établissements de santé, et, parallèlement, une étude de manipulation a été réalisée au sein de notre PUI.

Matériel et méthodes

La première enquête a été réalisée au moyen d'un questionnaire envoyé par courrier. Il comprenait 7 questions fermées et 2 questions ouvertes, permettant au pharmacien d'inscrire une opinion. Pour l'enquête de manipulation, préparateurs et pharmaciens ont participé. L'objectif était de comparer la maniabilité et la sécurité d'emploi de 3 dispositifs : PHASEAL[®] (Carmel), TEVADAPTOR[®] (Teva) et CLAVE[®] (Hospira).

Résultats

Sur 41 questionnaires envoyés, 28 (68%) ont été retournés. 6 établissements répondeurs utilisent un dispositif clos de manière régulière ou occasionnelle. Parmi les utilisations recensées, on retrouve les reconstitutions faites en garde ou selon une procédure dégradée ainsi que des reconstitutions en routine dans les services de soins pour certains médicaments ciblés. Plusieurs confrères ont mentionné que ces systèmes nécessitent plus d'études, notamment sur leur rapport coût/utilité.

Pour l'enquête de manipulation, la méthode employée est la préparation d'une seringue et d'une poche par manipulateur. Les résultats n'ont pas mis en évidence de différence de volume mort ou de difficulté pour les étapes de prélèvement et de transfert. En revanche, le PHASEAL[®] s'est révélé avoir une préhension moins bonne, ainsi qu'un nombre plus élevé de références à gérer. De même, le CLAVE[®] ne peut se comparer aux 2 autres, dans la mesure où son adaptateur de flacon n'est pas équipé de crochets.

Discussion/Conclusion

En conclusion, le système qui, pour nous, a le meilleur compromis entre maniabilité et sécurité est le TEVADAPTOR[®]. Toutefois, comme certains confrères, nous pensons que les performances de son filtre à charbon nécessitent plus d'études et son coût élevé interdit une utilisation systématique. Un intérêt en mode dégradé ou en garde est par contre plus probable.

THROMBOEMBOLISME SOUS BEVACIZUMAB : UN CAS D'INFARCTUS SPLENIQUE.

G. Peli, V. Legrand, AS Michalski.

Centre Hospitalier les Escartons, 24 avenue Adrien Daurelle, 05100 BRIANCON

Le bevacizumab est un anticorps anti-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) ayant démontré son efficacité dans les cancers colorectaux, les cancers du poumon non à petites cellules, les carcinomes rénaux et le cancer du sein. L'inhibition de ce facteur de croissance accroît la production d'érythropoïétine, induisant des augmentations du taux d'hématocrite et de la viscosité du sang : le risque de thrombose est ainsi augmenté. Ce risque relatif varie entre 1 et 3 suivant le type de cancer et la dose de bevacizumab.

Le cas d'une femme de 59 ans ayant déclenché un infarctus splénique sous bevacizumab est décrit.

Cette patiente a des antécédents d'hypertension artérielle, traitée par losartan 50mg/j.

Après la découverte d'une tumeur ovarienne en 2001, la patiente reçoit un traitement à base de carboplatine et de paclitaxel, qui conduit après un an de traitement à une rémission clinique. Après la découverte de tumeurs pancréatiques, plusieurs traitements à base d'antiestrogènes, de sels de platine, de gemcitabine, de capécitabine et de moutarde à l'azote se succèdent. En décembre 2008, des professionnels réunis en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire décident de la traiter, en 6ème ligne, par 10mg/kg de bevacizumab et 80mg/m² de paclitaxel. 4 jours après sa première cure, elle présente des douleurs abdominales transfixiantes au niveau du flanc gauche, sans fièvre ni modification du transit. Le scanner montre un infarctus du pôle inférieur de la rate, alors que celui-ci était normal un mois auparavant. Elle est traitée par néfopam, paracétamol injectable et héparine. 10 jours après sa première injection, on observe un aspect stable de l'image. 15 jours après sa première injection, elle reçoit une deuxième cure de paclitaxel seul. Six mois après cet épisode, aucun événement indésirable n'est à déplorer et le traitement est bien supporté.

Ce cas d'infarctus splénique conforte bien que les risques thromboemboliques sont augmentés sous bevacizumab. Le référentiel de bon usage des cancers gynécologiques publié le 06/03/09 classe comme situation non acceptable l'utilisation de bavacizumab dans le cancer de l'ovaire avancé lourdement prétraité (risque de perforation intestinale) : cette patiente n'aurait donc pas dû être traitée par cette association.

Il reste à chaque médecin de connaître ce risque et d'être vigilant car aucun consensus n'a été établi afin de prévenir le risque de thromboembolie veineuse ou artérielle.

POSTER 33

SUIVI DES EPISODES INFECTIEUX CHEZ LES PATIENTS CANCEREUX TRAITES PAR NUTRITION PARENTERALE A DOMICILE (NPAD)

Sophie Perriat (1), G. Georges (2), K. Bekthari (1), S. Poujol (1), C. Perrier (1), L. Phillibert (1), Pierre Senesse (2), F Pinguet (1).

(1) Service Pharmacie. CRLCC Val d'Aurelle, 34298 Montpellier cedex 05.

(2) Centre agréé de nutrition parentérale pour adulte. CRLCC Val d'Aurelle, 34298 Montpellier cedex 05

Introduction :

La cancérologie représente actuellement la principale pathologie justifiant la mise en place d'un traitement par nutrition parentérale (NP). Les patients traités par cette thérapeutique développent principalement des complications infectieuses au cours de leur prise en charge. L'objectif de ce travail est de comparer la survenue qualitative et quantitative d'évènements infectieux chez les patients traités par NPAD pour leur cancer ou pour une autre étiologie (syndrome du grêle court, entérite radique...) dans le cadre du centre agréé du Languedoc Roussillon.

Matériel et méthodes :

Il s'agit d'une étude comparative, rétrospective (01/01/97 au 01/07/07), incluant tous les patients traités par NPAD, pendant une durée minimale de un mois, par le centre expert. Deux catégories de patients ont été définies selon la pathologie initiale : « cancer » versus « autres ». Le recueil d'information a été réalisé à partir d'une fiche spécifique reprenant les données démographiques des patients, les caractéristiques de la NPAD, les germes en cause dans les infections liées au cathéter (ILC) développées et les traitements instaurés.

Résultats :

152 patients ont été traités par le centre agréé Val d'Aurelle, durant cette période: 63 patients cancéreux (ORL, digestifs et ovariens) et 89 dans le groupe « autres ». Au total, 181 complications infectieuses ont été recensées au cours de cette étude. Ces évènements infectieux sont survenus respectivement chez 21 patients cancéreux (soit n= 33%) et 37 patients du groupe "divers" (soit n=37%). Le nombre d'ILC/année-cathéter a été évalué à 1.5 pour les patients du groupe «cancer», ce qui est comparable au groupe « divers » (1.2 infections/année cathéter). Le délai médian de survenue d'une infection est de 3 mois quelque soit le motif d'initiation de la NP. *Staphylococcus sp* est majoritairement en cause 87.5% dans les ILC recensées. Aucune différence significative entre le taux de survenue d'une ILC, les modalités de traitement, ainsi que le taux et la durée de ré-hospitalisation n'ont été mis en évidence concernant les deux groupes de patients. Suite à la survenue des épisodes infectieux, 62% (n= 13) des chambres implantables utilisées pour l'administration de la NP, ont pu être conservées chez les patients atteints de cancer grâce à l'initiation d'un traitement local (verrou antibiotique) +/- antibiothérapie systémique alors que seulement 46% des CIP infectées ont été conservées chez les patients du groupe « divers ».

Discussion/conclusion :

La survenue d'ILC semble être plus spécifique à la technique de NP plutôt que liée à la pathologie initiale. Le nombre de CIP conservées est plus important dans le groupe cancer. Le terrain et une éventuelle immunodépression induite par l'agressivité des thérapeutiques anticancéreuses, n'influence pas la survenue d'infections. La NPAD pour les patients cancéreux peut être réalisée dans de bonnes conditions mais implique la prise en compte des risques de complications, ainsi que l'anticipation de leurs modalités de prise en charge.

FAISABILITE DE LA PREPARATION ANTICIPEE DE DOSES ARRONDIES DE CHIMIOETHERAPIES ANTICANCEREUSES

Sandrine Philippe, Violaine Solans, Jean-Charles Caltot, Aude Coquard, Bernard Dieu
CHU de Rouen

La préparation des chimiothérapies anticancéreuses, conformément au bon usage des médicaments, a été centralisée à la PUI de l'établissement depuis 2007. Douze milles préparations sont réalisées par an dont plus de la moitié pour le service d'hépatogastro-entérologie. Les préparations de 5-fluorouracile représentent un tiers de notre production.

Des grandes variations d'activité au cours de la journée, avec un pic d'activité entre 10 et 12 heures, désorganisent l'Unité de Préparations de Cytotoxiques (UPC). Afin de dégager du temps et de mieux lisser l'activité sur la journée, nous avons souhaité ré-organiser le travail. En collaboration avec les oncologues de l'établissement, nous avons réalisé une étude de faisabilité de préparations anticipées de chimiothérapies.

Nous avons tout d'abord établi des critères de choix afin de sélectionner les molécules dont les préparations peuvent potentiellement être anticipées. Nous avons ensuite vérifié la stabilité des préparations dans les conditions prévues de l'étude. Dans un troisième temps, nous avons défini les doses les plus appropriées à préparer.

Les molécules ont été sélectionnées selon les critères de choix suivants : fréquence de préparation, répétitivité des doses, conditions de conservation et coût. Trois molécules ont été sélectionnées : le 5-fluorouracile (5FU), la gemcitabine, l'oxaliplatine. La majorité de notre production concernant les préparations de 5FU, nous avons poursuivi notre réflexion avec cette molécule. D'après des données bibliographiques et des études de stabilité réalisées dans les conditions de conservation prévues, nous avons établi la durée de stabilité des préparations de 5FU à 45 jours pour les préparations en poches et à 38 jours pour les préparations réalisées dans des diffuseurs.

Les doses arrondies ont ensuite été déterminées afin de ne pas excéder 5% de variations par rapport à la dose prescrite. Cinq doses pour les préparations en poches et cinq pour celles dans les diffuseurs ont été choisies.

Les oncologues ont donné leur accord. La validation du processus de fabrication est en cours, et les préparations anticipées de doses arrondies de chimiothérapies seront mises en place en octobre.

ORGANISATION DE LA PRODUCTION D'UNE UPAC : PREPARATIONS A L'AVANCE

A-L Pouliquen, E Barret, I Madelaine, P Faure, N Jourdan
Service Pharmacie, Hôpital Saint-Louis. 1, av Claude Vellefaux, 75010 Paris

Introduction : Notre unité de préparation des anticancéreux (UPAC) s'est ouverte en avril 2009, du lundi au vendredi. Du fait de l'importance de la production à venir (à terme : 300 préparations par jour), et afin de l'optimiser et de limiter l'attente des malades traités en hôpital de jour (HDJ), nous avons réfléchi à la mise en place d'une organisation de préparations à l'avance (au minimum 12 heures et jusqu'à 36 heures pour les jours de semaine, 72 heures pour le week-end) pour les médicaments stables. Cette organisation a été expliquée avant l'ouverture de l'UPAC aux services concernés et a été testée sur les 5 mois d'ouverture. Les HDJ d'immunologie-hématologie (10 000 préparations par an) et de dermatologie (1 000 préparations par an) ont été les premiers impliqués.

Matériel et méthodes : Les principales données ont été extraites des statistiques du logiciel CHIMIO® (vérifiées en temps réel). Toutes les préparations, soit 3 600, ont été analysées. Le nombre de préparations rejetées pour cause d'anticipation a aussi été suivi au jour le jour.

Résultats : En nombre de préparations réalisées sur les 2 hôpitaux de jours (n=2 367):

	HDJ Immuno-Hématologie			HDJ Dermatologie		
	Total	A l'avance	Pourcentage	Total	A l'avance	Pourcentage
Lundi	514	245	47	97	29	30
Mardi	381	290	76	79	72	72
Mercredi	434	330	76	107	59	55
Jeudi	366	245	67	82	45	55
Vendredi	290	185	64	17	4	24

Cette organisation montre que les mardis, mercredis et jeudis sont les jours qui obtiennent la meilleure programmation. Les lundis posent le problème de la stabilité des poches, notamment à cause des dacarbazine et des rituximab. Les résultats du vendredi reflètent l'activité de consultation des médecins qui prescrivent trop tardivement.

Discussion / Conclusion : Les services se sont organisés pour recevoir les bilans biologiques des malades 48 h avant leur prise en charge. Des échanges téléphoniques n'ont pas été instaurés pour l'état clinique. Le nombre de poches rejetées est de 2,0 % en moyenne, hors erreurs de production (n=74). Certaines ont pu être réattribuées, le taux de poches rejetées passant à 1,1 % (n=40). Les causes de rejets peuvent être regroupées en : état clinique 50,0 % (n=37), patient non venu 27,0 % (n=20), défaut de communication entre service et UPAC 18,9 % (n=14), autre 0,4 % (n=3). Indispensable dans le cadre d'une production importante, cette nouvelle organisation est faisable, sans moyens spécifiques dédiés, en l'expliquant aux malades et en prenant un risque limité sur le nombre de poches jetées. Elle nécessite néanmoins une bonne coordination des équipes mais améliore la fluidité de la prise en charge des patients.

CENTRALISATION DES PREPARATIONS INJECTABLES NON CYTOTOXIQUES : Expérience du Centre Hospitalier Jacques Cœur de BOURGES

M-C Renaudin, A. Kouache, C. GRAS, A. Cariot, M-H. Lebas
Centre Hospitalier Jacques Cœur, service PHARMACIE, 145, Avenue François Mitterrand, 18020 BOURGES Cedex

Introduction : La prise en charge de patients traités par CEREZYME®, FABRAYME®, REMICADE® et MYOZYME® dans un service d'Hôpital de Jour Médical (HJM) pose un problème du temps infirmier. De plus, commercialisés dans un conditionnement inadapté à la dose prescrite, la préparation de ces médicaments injectables doit respecter les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Une proposition de centralisation de ces préparations à la pharmacie nous a donc paru intéressante permettant ainsi de respecter le circuit du médicament, et de faire valoir un service rendu pharmaceutique.

Matériel et méthodes : Depuis 1994, le service d'HJM accueille un nombre croissant des patients, pour l'administration du traitement injectable de leurs pathologies chroniques (maladie de Gaucher, Fabry, Cröhn, et de Pompe). La pharmacie du CH Bourges (CHB) dispose en outre d'une hotte à flux laminaire horizontal et d'un personnel pharmaceutique qualifié et formé à la réalisation de préparations injectables sous hotte et sous isolateur depuis 1994. Le CH Bourges s'est doté en 2006 du logiciel CHIMIO en réseau, pour la gestion des préparations d'anticancéreux. Pour chaque médicament, le nombre de séjours, le temps moyen de préparation et le nombre de préparations annuel ont été enregistrés depuis 1998.

Résultats : 1039 séjours ont été recensés entre 1998 et 2008 ; ceux-ci ont doublé entre 2002 et 2006 et quadruplé entre 2002 et 2008. Les préparations des molécules administrées au décours de ces séjours ont doublé entre 1998 et 2002, et triplé entre 2002 et 2007 pour CEREZYME®, été multipliées par plus de 10 entre 2006 et 2008 pour MYOZYME®, été multipliées par 10 entre 2000 et 2002, et par plus de 100 entre 2000 et 2008 pour REMICADE®, tandis que les préparations de FABRAYME® sont restées stables depuis 2002. Le temps moyen de préparation, hors habillage et installation sous flux, varie par molécule et est évalué entre 30 minutes et 2 heures.

Discussion/conclusion : Outre une augmentation constante du nombre de ces préparations injectables, celles-ci, ne présentaient pas une sécurité suffisante pour des patients fragilisés, tant au niveau de leur prescription, de leur administration que de leur préparation. Si ces préparations ne représentent pas a priori un risque pour le manipulateur, elles mobilisent un temps infirmier important incompatible avec l'activité d'HJM. La prescription informatisée de ces médicaments onéreux, la centralisation de ces préparations a permis de sécuriser le circuit du médicament de la prescription à l'administration dans le cadre du Contrat de Bon Usage, de respecter au mieux les BPF et de libérer du temps infirmier. La rationalisation des jours d'administration devrait permettre de générer des économies et de justifier des ressources humaines appropriées pour cette activité de Pharmacotechnie.

SECURISATION DE L'ADMINISTRATION DES CHIMIOETHERAPIES : IMPACT ECONOMIQUE

Richard H, Martinez JS, Lafaille F, Gineste V, Kinowski JM, Bourin D, Favier M, Cousin C
Service Pharmacie, CHU Nîmes, Place du Pr Robert Debré, 30029 Nîmes

Introduction : En 2008, une enquête auprès des services a mis en évidence des pratiques d'administration des chimiothérapies hétérogènes. Différents risques concernant le personnel soignant, le patient et l'environnement ont été identifiés (aérosolisation lors de la percussion des poches, perte de produit dans le volume mort des tubulures, ...).

Cette étude a pour objectif l'évaluation de l'impact économique lié à la mise en place d'un système d'administration sécurisée des chimiothérapies.

Matériel et méthodes : Un état des lieux des pratiques et des montages de perfusion a été réalisé et valorisé.

Les besoins ont été quantifiés en fonction des protocoles de chimiothérapies (nombre de jours consécutifs ou séquentiels (ex : J1,J8) et nombre de poches/jour). Le coût final a ensuite été estimé en prenant en compte les économies liées au changement du montage de perfusion.

Résultats : Pour l'administration sécurisée des chimiothérapies, deux types de dispositifs sont nécessaires : un prolongateur et un set d'administration. Le prolongateur, mis en place en unité centralisée, est connecté puis purgé avec le véhicule de dilution. Le set d'administration varie selon le type de chimiothérapie : 1, 2 ou 4 voies. Ces sets possèdent un raccord universel pouvant s'adapter à tout type de tubulure pour pompe. La production moyenne de chimiothérapies est de 12200 poches par an soit autant de prolongateurs nécessaires. D'après les protocoles de chimiothérapies réalisés dans les services sur 1 an, 7800 sets sont nécessaires : 5000 sets une voie (1 poche/jour), 1500 deux voies (2 poches/jour) et 1300 quatre voies (3 ou 4 poches/jour).

Initialement, une tubulure pour pompe est utilisée pour chaque poche. Au-delà d'une poche par jour, ces systèmes sécurisés permettent donc l'économie d'au moins une tubulure pour pompe par jour.

Trois fournisseurs ont été retenus au vu de nos besoins. En tenant compte de l'économie des tubulures pour pompe, le surcoût est estimé entre 1,47 € et 2,13 € par poche, en fonction des fournisseurs, soit un surcoût annuel de 18000 € à 26000€.

Discussion/conclusion : Ces dispositifs permettent la livraison d'une poche prête à l'emploi munie d'un prolongateur, conformément aux Bonnes Pratiques de Préparation 2007. Cette démarche conduit à l'uniformisation des pratiques d'administration et la sécurisation par la mise à disposition d'un système adapté.

Cette étude technico-économique a abouti en réunion pluridisciplinaire (oncologues, pharmaciens, Direction des Soins Infirmiers, Direction des achats) à la validation du surcoût et donc à la mise en place d'essais dans deux services pilotes à partir de mi-septembre 2009.

APPORT DU PHARMACIEN HOSPITALIER EN PHARMACOVIGILANCE AU SEIN D'UN CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER : Exemple des hémopathies myéloïdes post-chimiothérapie

J.Rocquain¹, MJ.Jean-Pastor¹, MJ.Mozziconacci², T.Prebet³, A.Charbonnier³, N.Vey³, S.Duran⁴

¹ Centre régional de pharmacovigilance Marseille-Provence, ² laboratoire de biopathologie, ³ Service d'onco-hématologie, ⁴ Service Pharmacie, Institut Paoli-Calmettes, 232 bv Sainte Marguerite 13009 Marseille.

Introduction : La pharmacovigilance (PV), qui a pour objet la surveillance des effets indésirables (EI) des médicaments, est complexe en cancérologie du fait d'un index thérapeutique étroit. La iatrogénie en oncologie est très hétérogène, les toxicités peuvent être immédiates ou survenir plusieurs années après la fin du traitement. C'est notamment le cas des hémopathies myéloïdes chimio-induites. Ces dernières années, l'utilisation de plus en plus large de la chimiothérapie et l'amélioration du pronostic de bon nombre de néoplasies expliquent l'augmentation de leur incidence. L'objectif de ce travail est d'améliorer les déclarations des EI graves des anticancéreux, en mettant en place une collaboration étroite entre pharmacien hospitalier et médecin onco-hématologue.

Matériel et méthodes : Un recueil systématique des cas de leucémies aiguës myéloïdes (LAM) et syndromes myélodysplasiques (SMD) secondaires a été organisé lors des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). Les dossiers médicaux ont été ensuite analysés afin de renseigner les chimiothérapies administrées, leurs durées, les délais et les altérations cytogénétiques observées.

Résultats : 18 observations ont été collectées sur une durée de 12 mois : 15 LAM et 3 SMD. Le délai moyen d'apparition de l'EI est de 3 années après le début du traitement de la néoplasie primitive. Les cancers primitifs sont majoritairement représentés par les cancers du sein (10) suivis des cancers bronchiques (2) et des maladies de Hodgkin (2). 100 % des patients avaient reçu des agents alkylants associés dans 78 % des cas à des inhibiteurs de topoisomères II (dont le potentiel leucémogène est largement documenté). Cette étude montre des anomalies cytogénétiques diverses dont 3 anomalies typiques des alkylants (anomalies des chromosomes 5 ou 7).

Discussion/conclusion : L'organisation mise en place entre médecin oncologue et pharmacien hospitalier, ainsi que l'informatisation du dossier patient et du circuit du médicament ont permis, d'une part, de collecter les données nécessaires aux déclarations de PV et, d'autre part, d'être exhaustif dans les cas signalés (le taux de 15% de LA secondaires retrouvé dans cette étude correspond aux données recensées dans la littérature). L'évaluation du risque des hémopathies chimio-induites est complexe en raison de leurs longs délais d'apparition et de l'association de plusieurs agents potentiellement leucémogènes (polychimiothérapie et radiothérapie). Pour connaître ce risque, il serait nécessaire de surveiller sur une période prolongée un grand nombre de malades traités, et de mettre en place un registre recensant tous les cas d'hémopathies myéloïdes post-chimiothérapie. Ce registre permettrait une meilleure appréciation du rapport bénéfice/risque des anticancéreux et une meilleure information des malades.

ETUDE COMPARATIVE DE LA CONTAMINATION CHIMIQUE DE DEUX SYSTEMES MONOBRAS DESTINES A LA PERFUSION DES ANTICANCEREUX

Mai Ba C.U., Jaskowiec C., Poullain-Termeau S., Saizy-Callaert S., Thébault A.
CHI Créteil, service Pharmacie, 40 avenue de Verdun, 94000 CRETEIL

Introduction : En vue de sécuriser l'administration des cytotoxiques, l'utilisation de prolongateurs à deux branches (administration et rinçage) ou systèmes monobras a été envisagée. Ce système offre la possibilité de réaliser l'administration des chimiothérapies avec un seul perfuseur, mais nécessite de multiples connexions / déconnexions entre le perfuseur et le prolongateur connecté aux 2 poches (médicament et rinçage). L'objectif de notre étude a été d'évaluer le risque de contamination chimique lors de la déconnexion prolongateur / perfuseur.

Matériel et méthodes : Deux dispositifs actuellement commercialisés ont été testé : le PCHIMX[®] (Doran International) (n=6) et le DUOPERF[®] (Macopharma) (n=6) en utilisant comme traceur la fluorescéine. Les différentes étapes de préparation et de montage de la ligne de perfusion ont été réalisées conformément aux préconisations des fournisseurs. La poche de chimiothérapie a été simulée par une poche de 50 ml de fluorescéine à 0,05% dans du NaCl 0,9%. Une poche de 100 ml du même solvant a été connectée sur la voie de rinçage. Un seul type de perfuseur a été testé (perfuseur simple avec robinet 3 voies, Codan). Le débit de perfusion a été fixé à 50 ml / 15 min pour la fluorescéine et à 50 ml / 5 min pour le rinçage. La contamination chimique a été évaluée par détection de fluorescence sous lampe UV. La fluorescence a été observée et photographiée au niveau de la connexion dispositif testé/perfuseur au cours de la perfusion et avant déconnexion après 50 ml puis 100 ml de rinçage ainsi qu'au niveau de l'extrémité distale du perfuseur après 100 ml de rinçage. Elle a également été observée après déconnexion sur le percuteur du perfuseur, les gants et les compresses utilisés par l'opérateur. Pour chacun des dispositifs testés, la déconnexion a été effectuée de façon verticale pour la moitié des observations (n=3+3) et de façon oblique (n=3+3) pour l'autre moitié.

Résultats/discussion : Avant déconnexion et après 50 ml de rinçage, la fluorescence a été observée au niveau de la connexion pour les deux dispositifs : PCHIMX[®] (n=1/6), DUOPERF[®] (n=3/6). Avant déconnexion et après 100 ml de rinçage, aucune fluorescence n'a été détectée, ni au niveau de la connexion, ni à l'extrémité du perfuseur pour les deux dispositifs. Ces résultats confirment les préconisations des fournisseurs quant au volume de rinçage à utiliser. Après déconnexion verticale, l'absence de fluorescence a été observée sur les gants du manipulateur pour les 2 dispositifs. En revanche, la présence de fluorescence a été notée au niveau du percuteur dans 2 cas sur 3 pour PCHIMX[®] et 1 cas sur 3 pour DUOPERF[®] et au niveau des compresses dans 3 cas sur 3 pour PCHIMX[®] 1 cas sur 3 pour DUOPERF[®]. Après déconnexion oblique, aucune fluorescence n'a été détectée sur le percuteur, les gants et les compresses pour les 2 dispositifs. Ces résultats montrent une influence de la technique de déconnexion sur le risque de contamination chimique.

Conclusion : Au total, le risque de contamination chimique semble limité pour les deux dispositifs utilisés avec une poche de rinçage de 100 ml et une déconnexion oblique.

ADAPTATION DES DOSES DE CARBOPLATINE CHEZ LE SUJET OBESE : A PROPOS D'UN CAS

C.U. Mai Ba*, S. Poullain-Termeau*, C. Durand-Matringe**, I. Monnet**, S. Saizy-Callaert*, S. Raignoux*, A. Thébault*.

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

*Service Pharmacie, **Service Pneumologie

Le cas clinique exposé illustre la problématique de prescription de carboplatine chez un patient obèse et a pour but de montrer l'utilité de l'équation de Cockcroft-Gault (CG) et de la mesure de la clairance de la créatinine sur recueil des urines des 24 heures. Un homme de 60 ans, en surpoids (103 kg ;178 cm), tabagique sevré depuis 12 ans, diabétique, avec hypertension artérielle et dyslipidémie, est hospitalisé pour une cruralgie droite et une sciatgie gauche. Les examens cliniques et para-cliniques retrouvent un adénocarcinome broncho pulmonaire primitif cT2N2M1 avec métastase osseuse de la diaphyse fémorale droite traitée par une pose de prothèse totale de la hanche droite associée à un curetage et une cimentoplastie puis par une radiothérapie de 10 séances. Le patient a reçu ensuite trois cycles de chimiothérapie de Carboplatine avec AUC cible de 6 mg/ml x min et de Paclitaxel de 200mg/m² toutes les trois semaines. La dose de carboplatine a été calculée selon la formule de Calvert. Lors du 1^{er} cycle, le débit de filtration glomérulaire est estimé par la clairance de la créatinine obtenue par l'équation de CG à 184,3 ml/min. La dose de carboplatine calculée est de 1200 mg, dose très supérieure aux doses habituellement administrées. Le pneumologue en charge du patient a décidé de diminuer la dose de 50% soit 600 mg. Afin d'optimiser la sécurité et l'efficacité de la dose de carboplatine, le pharmacien conseille de réaliser la clairance de la créatinine sur collection des urines des 24 heures. Lors des 2^e et 3^e cycles de chimiothérapie, les clairances CG sont respectivement de 204,5 et 174,7 ml/min et les doses de carboplatine correspondantes sont de 1400 et 1220 mg. Par contre, les clairances sur les urines de 24h sont respectivement de 120,1 et 70,59 ml/min et les doses de carboplatine correspondantes de 870 et 576 mg. L'état général du patient ne permet pas d'administrer la totalité de la dose théorique lors du 2^e cycle. Les doses de carboplatine administrées correspondent à 650 et 570 mg. L'évaluation après trois cycles retrouve une progression de la maladie. Un traitement de deuxième ligne TARCEVA est proposé au patient. Notre cas montre que la performance de la formule CG n'est pas fiable dans certaines situations : patients obèses, sujets dénutris, diminution de la masse musculaire, états œdémateux et grossesse. En effet, l'équation CG suppose une masse musculaire standard en fonction de l'âge, du poids et du sexe ainsi que de la production et de l'élimination de la créatinine. Chez les sujets obèses, l'excès de masse graisseuse provoque une diminution de l'excrétion urinaire de la créatinine et est responsable de la surestimation de la fonction rénale prédite par la clairance de la créatinine selon l'équation de CG. Par conséquent, la dose de carboplatine calculée avec la formule de Calvert est surestimée. La mesure de la clairance de la créatinine sur un recueil urinaire des 24 heures, de préférence réalisé en hospitalisation, est suggérée chez les personnes en surpoids et obèses.

EVALUATION DU NIVEAU DE SATISFACTION DES INTERVENANTS DU CIRCUIT DES CHIMIOTHERAPIES : RESULTATS APRES SIX MOIS DE MISE EN ŒUVRE DU LOGICIEL CHIMIO®

A. Sgarioto ; V. Polly ; P. Le Garlantezec ; H. Broto ; D. Almeras

HIA du Val de Grâce, Service de Pharmacie Hospitalière ; 74, boulevard de Port-Royal 75005 PARIS

Introduction : A plus de six mois de la mise en œuvre du logiciel CHIMIO® au sein de l'hôpital, la démarche qualité du service de pharmacie à usage intérieur (PUI) nous a conduit à réaliser une enquête de satisfaction auprès des utilisateurs externes à la PUI : médecins, cadres de santé, infirmiers.

L'objectif était de dresser un premier état des lieux de l'utilisation, d'évaluer

l'appropriation du logiciel par ses utilisateurs et de mesurer leur satisfaction actuelle vis-à-vis du circuit des chimiothérapies.

Matériel et méthodes : Pour cela, un questionnaire anonyme a été présenté directement aux utilisateurs concernés par un pharmacien entre le 16 et le 26 février 2009 qui les interrogeait et recueillait les réponses.

Les personnels exprimaient leur degré de satisfaction sur deux thèmes principaux : réalisation des préparations (8/25 items) et utilisation du logiciel (17/25 items). Les réponses étaient cotées par un score allant de -2 (pas du tout satisfait) à 2 (très satisfait) en passant par 0 (moyennement satisfait).

Résultats : Les 40 questionnaires exploités nous ont permis de couvrir plus de la moitié des utilisateurs (52%). S'ils sont globalement satisfaits du circuit (score moyen, toutes réponses confondues : 0,92) et des fonctions principales du logiciel (score : 1,03), l'analyse des résultats nous a néanmoins permis de mettre en avant des axes d'améliorations :

-les délais de fabrication, qui ne satisfont que moyennement les utilisateurs (score : -0,28)

-la sous-utilisation du logiciel, liée à la méconnaissance des fonctions annexes (disponibilité des données patients, création/exploitation des protocoles informatiques, outils statistiques)

Cette enquête a également mis en évidence le souhait de 75% des utilisateurs interrogés de recevoir une formation complémentaire portant sur ces fonctions annexes.

Discussion/conclusion : Après une présentation des résultats de l'enquête aux utilisateurs, les mesures correctrices entreprises à la PUI sont les suivantes :

-projet de constitution d'une Charte du circuit des chimiothérapies, contrat entre les utilisateurs et la PUI visant à optimiser ledit circuit,

-organisation de nouvelles séances de formation, dédiées aux fonctions méconnues.

Ces mesures s'inscrivent dans la démarche qualité de notre service et seront complétées par deux autres enquêtes : satisfaction des utilisateurs internes à la PUI, dédiées aux pharmaciens et préparateurs, et, en septembre 2009, l'enquête présentée ici sera de nouveau proposée aux utilisateurs externes afin d'évaluer l'efficacité des mesures correctrices.

ÉVALUATION PHENOTYPIQUE ET GENOTYPIQUE DE LA DPD DE 1040 PATIENTS. CONSEQUENCE CLINIQUE.....

R Švobaitė^{1,4,5}, I Solassol¹, S Thezenas², L Ivanauskas⁵, V Charasson⁴, M Ychou³, F Bressolle^{1,4}, F Pinguet¹

¹ Département Oncopharmacologie, Service Pharmacie, ² Unité de Statistique, ³ Département d'Oncologie Médicale, Val d'Aurelle Centre Anticancéreux, Parc Euromédecine, 34298 Montpellier, Cedex 5 France

⁴ Laboratoire de Pharmacocinétique Clinique, Faculté de Pharmacie, 15 Avenue Ch. Flahault, Montpellier I University, 34093 Montpellier Cedex 5, France.

⁵ Département de Chimie Analytique et Toxicologique, Kaunas Université de Médecine, Str.9, 44307 Kaunas, Lithuania

Introduction : Le 5-fluorouracile (5-FU) possède un index thérapeutique étroit. De nombreuses toxicités, parfois sévères, sont rapportées chez les patients traités en situation conventionnelle, adjuvante ou métastatique. Ces effets toxiques sont dus à une surexposition au médicament, liée à une large variabilité interindividuelle du métabolisme. Celui-ci dépend principalement de l'activité de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) qui est l'enzyme majeure du catabolisme du 5-FU. Ainsi, les patients présentant un déficit de l'activité de cette enzyme ont un risque accru de toxicité aiguë, précoce et grave avec ce médicament. En fait, l'activité de la DPD dans la population générale est soumise à un polymorphisme d'origine génétique. Le but de la présente étude est d'évaluer (1) l'activité de la DPD par le rapport dihydrouracil/uracil (UH₂/U) et (2) le génotypage de la DPYD pour détecter les patients à risque de toxicité avant l'administration du 5-FU.

Matériel et méthodes : 1040 patients ont été évalués pour la recherche d'un déficit de la DPD en utilisant le rapport des concentrations endogène UH₂ et U par technique HPLC-MS; 121 d'entre eux ont donné leur consentement éclairé pour l'évaluation du génotype réalisé par séquençage. Dans cette étude, nous nous sommes intéressés aux 4 SNPs principaux qui sont les suivants : 85T>C situé sur l'exon 2; 1627A>G situé sur l'exon 13, IVS14+1G>A situé sur l'intron 14 et 2846A>T situé sur l'exon 22.

Résultats : 2.9 % des patients présentent un déficit du métabolisme de la DPD. 4.7 % présentent une forte activité en DPD. L'analyse du gène de la DPD a révélé la présence de mutations pour 70 patients (40 femmes, 30 hommes). Parmi cela, 57.1 % des patients présentant la mutation sont des femmes. Aucun sujet n'a été identifié avec l'allèle de DPYD*2A. Les toxicités de grade 3 et 4 (hématologique, digestive et syndrome mains-pieds) ont été essentiellement observés chez les patients porteur de mutations dans les exons 2 et 13 du gène de la DPD indépendamment de leur statut allélique. La plupart de ces patients ont des rapports UH₂/U < 2.

Discussion/conclusion : Ces résultats permettent de mettre en évidence l'intérêt de mesurer le rapport UH₂/U et la détection des mutations 85T> C et 1627A> G avant le traitement par 5-FU afin d'optimiser la thérapeutique et de diminuer la toxicité chez ces patients à risque.

INTERET DU REFERENCEMENT DU CAPHOSOL[®] POUR LA PRISE EN CHARGE DE LA PREVENTION ET DU TRAITEMENT DES MUCITES CHIMIO-INDUITES

C.Somé, N.Hadri, I.Federspiel, B.Ngo Ton Sang, L.Froni, J. Calop
Pôle Pharmacie, CHU de Grenoble, 38043 Grenoble cedex 9

Introduction : Le Caphosol[®], dispositif médical (DM) de classe I utilisé en bain de bouche, est composé de 2 solutions aqueuses (une solution de dihydrogéné- et d'hydrogénophosphate de sodium et une solution de chlorure de calcium) à mélanger extemporanément. Le but de cette étude est d'évaluer son efficacité clinique et la satisfaction globale du patient dans la prévention et le traitement des mucites buccales chimio-induites en vue de le référencer.

Matériel et méthodes : L'étude s'est déroulée sur 2 mois (février-mars 2009) dans les services d'hématologie et d'onco-pédiatrie et a concerné des patients atteints d'hémopathies malignes au décours d'un traitement d'intensification. L'efficacité du Caphosol[®] (préventif ou curatif) et la satisfaction globale du patient ont été suivies en relevant le grade OMS de la mucite, l'intensité de la douleur associée (via la moyenne des EVA et les antalgiques utilisés), la durée totale du traitement et les modalités d'alimentation du patient.

Résultats : Au total, 8 patients ont été suivis : 5 en hématologie et 3 en onco-pédiatrie.

- En prévention (3 patients) : 1 patient sur 3 a développé une mucite de grade 1 (érythème) avec une EVA moyenne =2 et a reçu des soins locaux à base d'antifongiques. La durée du traitement était variable (8, 17, et 23 jours) corrélée à la durée de la chimiothérapie. Les 3 patients se sont déclarés satisfaits du Caphosol[®].
- En curatif (3 patients) : 1 patient a vu sa mucite régresser du grade 2 au grade 0 avec en parallèle une diminution des EVA (2 à 0) et de la prise d'antalgiques (arrêt des morphiniques). Aucune amélioration notée chez les 2 autres patients : l'un (en pédiatrie) a vu sa mucite progresser du grade 1 au grade 3 et l'autre, non observant, a gardé sa mucite initiale de grade 3 d'où des EVA associées élevées (5-6) ayant nécessité des soins locaux anesthésiants, antifongiques et antiviraux et un traitement oral par morphiniques.
- Arrêt : 2 enfants, en raison du mauvais goût du Caphosol[®], n'ont pas suivi le traitement.

Discussion/conclusion : Les résultats obtenus montrent que le Caphosol[®] tient une place non négligeable dans la prise en charge des mucites buccales chimio-induites. Son référencement a été acté dans notre établissement dans les indications de prévention et traitement de mucite dans les conditionnements d'allogreffe myéloablatifs et les conditionnements d'autogreffe BEAM associés à des mucites sévères (grade 3-4). Cependant, son goût peu apprécié par les enfants limite son utilisation en onco-pédiatrie (mauvaise observance). Le statut de DM de cette spécialité pose cependant certaines difficultés, notamment concernant la poursuite du traitement à domicile pour les patients sortants (non disponible en ville et rétrocession impossible).

RECOURS AUX TRAITEMENTS COMPLEMENTAIRES CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR CHIMIOTHERAPIE ANTITUMORALE : LE CAS DES ANTI-OXYDANTS

A. Thomas¹, C. Mongaret¹, S. Azibi¹, A. Dauphin¹, F. Goldwasser², J. Alexandre³, F. Lemare¹
Services de Pharmacie¹ et d'Oncologie médicale², Hôpital Cochin : 27 rue du Faubourg Saint Jacques, 75014 Paris.

Service d'Oncologie médicale³, Hôtel Dieu, 1 parvis Notre Dame, 75004 Paris

Introduction : Les médecines alternatives et complémentaires (CAM) deviennent une pratique de plus en plus fréquente, en particulier en cancérologie (30 à 40% des américains). Parmi elles, la supplémentation en anti-oxydants (AO) pose des problèmes spécifiques quant aux interactions potentielles des AO avec les chimiothérapies anti-tumorales. En effet, un grand nombre de traitements antitumoraux induisent une production de formes réactives de l'oxygène, nécessaire à leur action cytotoxique et les AO pourraient interférer avec ce processus. L'objectif de ce travail est donc d'étudier la fréquence et les modalités du recours aux CAM, particulièrement aux AO, étant donné l'absence d'étude en France.

Matériel et méthodes : Les patients recevant une cure de chimiothérapie antitumorale en hôpital de jour d'oncologie à l'hôpital Cochin ont été interrogés. Le questionnaire traitait des caractéristiques sociodémographiques, puis de l'éventuelle prise de CAM et de ses modalités. Enfin, des informations relatives à la pathologie et à l'historique des traitements étaient relevées dans le dossier patient informatisé.

Résultats : 79 patients ont été interrogés (âge moyen : 60 ans, ratio H/F=0.9), et les types de tumeurs les plus fréquents étaient digestifs, gynécologiques et urologiques. 42% des patients ont rapporté un recours aux CAM : les AO (essentiellement sélénium, thé vert et vitamines A, C, E) étaient majoritaires (24%), suivis des techniques type acupuncture, relaxation, hypnose (19%) et de l'homéopathie (15%). Les patients utilisaient des CAM surtout afin de diminuer les effets indésirables des chimiothérapies (33%) et de renforcer leurs défenses immunitaires (36%). Les facteurs favorisant la prise de CAM étaient le sexe féminin (p=0.04) et les croyances en l'efficacité des CAM (p=0.01). Le dialogue professionnel de santé/ patient sur ces pratiques semble difficile : 66% des patients n'avaient pas prévenus leurs médecins de l'utilisation de CAM. Environ la moitié des patients ignoraient les dangers potentiels de certaines CAM. Or, chez 7 patients prenant des AO, des études *in vitro* et chez l'animal font suspecter des interactions avec les chimiothérapies antitumorales, telles que la diminution par le sélénium de l'efficacité du paclitaxel *in vitro*.

Discussion/conclusion : Le recours aux CAM et en particulier aux AO est donc une pratique fréquente chez les patients traités par chimiothérapie antitumorale en France. Toutefois, des conséquences néfastes et souvent méconnues des patients pourraient découler des interactions potentielles AO/ chimiothérapies. Des études cliniques devraient donc être envisagées afin d'étudier ces interactions et des campagnes d'information devraient être menées afin d'avertir les patients sur les dangers potentiels de certaines CAM et d'ouvrir le dialogue professionnels de santé / patients.

CONTROLE ANALYTIQUE DES ANTICANCEREUX : FACILE ET FIABLE ?

N. Vantard, F. Ranchon , V. Schwartz, S. Parat, C. Chauvin, C. Alloux, C. Rioufol
Unité de Pharmacie Clinique Oncologique (UPCO), Centre Hospitalier Lyon Sud, 165
chemin du grand Revoyet, 69495 Pierre Bénite.
Université Claude Bernard Lyon 1, EA3738, CTO, Faculté de Médecine Lyon Sud, Oullins.

Introduction: Dans le but de sécuriser la préparation des anticancéreux injectables, notre UPCO a acquis un automate de dosage (Spectroscopie UV/Vis-IR Microdom®). Après quelques mois, son paramétrage et l'interprétation des résultats des dosages nous interpellent sur la facilité d'utilisation de cet outil et sur la fiabilité des résultats.

Matériel et méthodes : Actuellement, 4 cytotoxiques sont dosés en routine (5-fluorouracile, Cisplatine, Carboplatine et Cytarabine). Pour ces préparations, le processus de fabrication est allégé (suppression du double contrôle par l'aide manipulateur des volumes retirés et ajoutés dans la poche), afin d'éviter la redondance des contrôles et pour répondre à une exigence d'effectif constant. Les résultats rendus par l'automate concernent : 1/ le niveau de corrélation sur l'identification du cytotoxique (qualitatif), 2/ la concentration du cytotoxique (quantitatif) et 3/ la nature du solvant. Un résultat est considéré comme acceptable pour les valeurs suivantes : 1/ niveau de corrélation > à 96%, 2/ écart de concentration par rapport à la théorie compris entre -15% et +10% (-15% pour tenir compte du surremplissage des poches de solvant), et 3/ nature du solvant exacte. Si le résultat de corrélation est compris entre 92 et 96%, une simple vérification des numéros de lot permet de libérer la préparation. En cas de corrélation <92% ou d'écart de concentration hors borne d'acceptation, un 2nd dosage est effectué. Si le problème persiste la préparation est détruite.

Résultats : Sur une période de 2 mois, 1477 préparations ont été dosées. 66 problèmes de corrélation <96% ont été observés, dont 8 <92%. Pour ces 8 préparations, le 2nd dosage a toujours été correct. Pour les 58 autres, la nature du cytotoxique utilisé ayant été vérifiée via les numéros de lot, les préparations ont été libérées sans 2nd dosage. Nous avons observé 61 problèmes de concentration (42 sous dosages et 19 surdosages). 28 ont pu être expliqués: 2 erreurs de manipulation (réutilisation de la seringue d'ajout du médicament pour effectuer le prélèvement pour le dosage), 2 erreurs de manipulation informatique et 24 problèmes liés aux gammes d'étalonnage (valeurs de concentration proches des valeurs limites des gammes d'étalonnage). Pour les 33 autres, le 2nd dosage a été incorrect pour 5 préparations qui ont donc été détruites et refabriquées (soit 1 fois toutes les 300 préparations dosées).

Discussion/conclusion: Sur cette période, une anomalie a été rencontrée pour près d'une préparation sur 12, ce qui paraît important. La qualité des résultats dépend en grande partie du paramétrage du logiciel : 19% des problèmes sont directement liés à la qualité des gammes d'étalonnage. Il semblerait que la qualité de l'homogénéisation de la préparation, avant prélèvement de l'échantillon à doser, est primordiale : pour les préparations réhomogénéisées puis redosées, le 2nd dosage s'est avéré correct dans 88% des cas. Avec une meilleure maîtrise de l'outil et une attention particulière portée sur l'homogénéisation, une amélioration de ces résultats est attendue.

UTILISATION DE LA CARBOXYPEPTIDASE AU COURS DE SURDOSAGE PAR METHOTREXATE CHEZ DEUX PATIENTS OBESES

C Bardin¹, E Huet¹, S Potin¹, M Babiard¹, A Vekhoff², J Chidiac², F Chast¹

¹Service de Pharmacie-Pharmacologie-Toxicologie – ²Département d'Onco-Hématologie Hôtel-Dieu. 1 Place du Parvis Notre-Dame – 75181 Paris Cédex 04

Introduction : le méthotrexate (MTX) possède une marge thérapeutique étroite et une néphrotoxicité aiguë peut survenir en cas de surdosage. La carboxypeptidase (CBP) est une protéine enzymatique indiquée dans le traitement des surdosages massifs en MTX susceptibles d'engager le pronostic vital. Elle agit en extracellulaire en hydrolysant le MTX en un dérivé inactif, le DAMPA. L'obésité est à la fois un facteur de risque de surdosage mais également un facteur de variabilité pharmacocinétique souvent sous-estimé. L'objectif de l'étude est de décrire les aspects pharmacocinétiques et cliniques du MTX après utilisation de CBP chez deux patients obèses.

Matériels et méthodes : les patients 1 et 2 sont âgés respectivement de 62 ans (103kg, IMC 39) et 38 ans (111kg, IMC 35) avec des fonctions rénales pré-chimiothérapie normales. Ils reçoivent dans les deux cas une chimiothérapie de type MTX haute dose 3g/m² dans un contexte d'adénocarcinome mammaire (patient 1) et de lymphome B à grandes cellules (patient 2). Les dosages plasmatiques (25 prélèvements dans les deux cas sur une durée de 30 jours) de MTX et de DAMPA sont réalisés parallèlement par technique EMIT (Cobas Mira+) et par chromatographie liquide couplée à une détection UV.

Résultats : pour les deux patients (pat 1 et pat 2), les concentrations plasmatiques de MTX à H24 (EMIT) montrent un surdosage important, respectivement de 43 et 33 µmol/L (normale <5 µmol/L), associées à l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë (créatinémies respectivement de 222 et 410 µmol/L). Une injection de CBP (50 U/kg) est réalisée à J2 et J3 (pat 1) et J4 (pat 2). Dans les deux cas, les concentrations de MTX (EMIT) montrent une diminution significative mais lente et nécessitant respectivement 30 jours et 20 jours pour une élimination totale du MTX. L'analyse des concentrations de MTX par technique CLHP (technique spécifique) montrent une 1^{ère} phase de diminution beaucoup plus intense dans l'heure suivant l'injection de CBP (dégradation de plus de 95% du MTX circulant). Le profil montre une 2^{ème} phase d'élimination très prolongée, possiblement renforcé par l'obésité (relargage à partir du tissu adipeux). L'évolution des concentrations de DAMPA montre une cinétique en miroir.

Discussion/conclusion : l'importante dissociation des résultats de concentration de MTX (facteur 10) entre les deux techniques de dosage s'explique par le manque de spécificité de la technique EMIT (réaction croisée avec le DAMPA). Quoi qu'il en soit, ces deux observations confirment l'efficacité immédiate de la CBP chez le patient obèse et la nécessité d'utiliser une technique CLHP pour une évaluation correcte de la toxicocinétique du MTX.

EVALUATION DE LA VARIABILITE PHARMACOCINETIQUE INTRA-INDIVIDUELLE DE L'IMATINIB – CONSEQUENCES SUR LE SUIVI THERAPEUTIQUE

C Bardin¹, S Potin¹, A Vekhoff², X Declèves¹, N Tafzi¹, F Chast¹

¹Service de Pharmacie-Pharmacologie-Toxicologie – ²Département d'Onco-Hématologie
Hôtel-Dieu - 1 Place du Parvis Notre-Dame – 75181 Paris Cédex 04

Introduction : L'imatinib est un inhibiteur de tyrosine-kinase de la protéine Bcr-Abl, actif par voie orale et indiqué dans la leucémie myéloïde chronique (LMC). Les concentrations plasmatiques d'imatinib à la vallée sont corrélées à la réponse moléculaire. En raison d'une importante variabilité pharmacocinétique, le suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib est justifié et utile, notamment dans l'exploration des échecs cliniques, et de plus en plus à titre systématique. Une meilleure connaissance de la variabilité intra-individuelle, peu évaluée, serait utile pour déterminer les modalités pratiques de ce suivi. L'objectif de cette étude pilote a été d'évaluer la variabilité intra-individuelle de l'imatinib dans une population de patients atteints de LMC.

Matériels et méthodes : Les concentrations plasmatiques d'imatinib ont été déterminées par chromatographie liquide haute performance couplée à une détection UV à 262 nm après un pré-traitement de l'échantillon de type Liquide/Solide (limite de quantification de 100 ng/mL). Les prélèvements à la vallée ont été réalisés sur une période de deux ans avec un intervalle minimum de 3 mois entre chaque prélèvement d'un même patient. La variabilité est exprimée en coefficient de variation (avec un minimum de 3 valeurs pour le calcul du pourcentage).

Résultats : 12 patients ont pu être évalués avec un nombre moyen de prélèvements de 4 [3-8] par patient et un total de 49 prélèvements. On note un sex-ratio H/F de 0,4, un âge moyen de 50± 11ans et un poids moyen de 75 ± 12 kg. La dose moyenne d'imatinib était de 400mg/j. Les concentrations plasmatiques varient de 450 à 2800 ng/mL avec une moyenne de 1260 ± 605 ng/mL (CV de 48%). La variabilité intra-individuelle de l'imatinib est de 24% [9% - 42%], avec 13 concentrations subthérapeutiques (< 1000 ng/ml, seuil corrélé à une réponse moléculaire majeure dans la LMC).

Discussion/ conclusion : Dans le cas de l'imatinib, la variabilité inter-individuelle est élevée (de 40 à 80%, selon les différents auteurs) et les causes sont multiples : interactions médicamenteuses (liées au métabolisme hépatique CYP 3A4 et transport par Pgp), mauvaise observance, mal-absorption, polymorphisme génétique... Néanmoins, et dans cette première estimation, la variabilité intra-individuelle de 24% peut-être considérée comme faible ce qui facilite la mise en place d'un suivi thérapeutique pharmacologique et justifie des prélèvements qui pourraient-être espacées dans le temps, sauf en cas d'échec clinique. Ces résultats préliminaires doivent-être confortés sur une population plus importante afin de mieux connaître les co-variables associées.

INFORMATISATION DES ESSAIS CLINIQUES : DE L'OUTIL DE GESTION VERS L'OUTIL DE VALORISATION

V.André, C.Bousquet, R.Respaud, A.Maire, MP.Kuzzay, JF.Tournamille, D.Antier.
Pharmacie Bretonneau - CHRU de Tours, 2 Bd Tonnelé- 37 044 TOURS Cedex 09

Introduction : L'Unité de Biopharmacie Clinique Oncologique du CHRU Bretonneau gère une centaine d'études cliniques en cancérologie. Le CHRU de Tours a récemment fait l'acquisition d'un logiciel de gestion des essais cliniques permettant ainsi d'informatiser cette activité, qui jusqu'en novembre 2008 était gérée par "circuit papier" : ordonnancier manuel et documents de gestion (fiche Réception, Dispensation, Retour de traitement)

Matériels et méthodes : Le déploiement de l'informatisation s'est fait selon 3 étapes : 1) création des fichiers "Essai Clinique" et "Produit", 2) phase de test avec gestion de la comptabilité en double, 3) élaboration d'indicateurs d'activité et d'outil de suivi.

Résultats : Actuellement, la création du fichier "Essai Clinique" se fait dès la réception d'un dossier qu'elle que soit l'étape (attente de mise en place, mise en place, ouverture des inclusions,..) et regroupe l'ensemble des informations réglementaires, le design de l'étude (schéma de traitement, différents bras,..), une fiche thésaurus permettant de mentionner les modalités de dispensation (attribution de traitement, modalité de préparation pour l'UBCO, code IVRS,...). Un ou plusieurs fichiers "Produit" y sont rattachés. Ce fichier est ensuite incrémenté au fil du temps par les entrées en stock de produits, les inclusions et dispensations ; chaque événement de l'étude est ainsi renseigné (randomisation, attribution IVRS, préparation stérile, retour de traitement, destruction, monitoring, audit,..). La traçabilité est assurée par un ordonnancier informatique. Lors des monitorings, les données de gestion nécessaires aux promoteurs leur sont fournies et sont en adéquation avec leurs besoins. En terme de gestion, cet outil facilite aujourd'hui la réalisation d'inventaire, et à terme permettra de générer des bons d'approvisionnement en fonction de seuil prédéterminé. L'élaboration d'indicateurs tels que le nombre d'essais gérés, d'inclusions ou encore de dispensation est rendu possible et est en cours de réalisation. Et enfin, lors de la clôture d'études, l'établissement des surcoûts pharmaceutiques en est grandement facilité et optimisé grâce à l'historique des événements rattachés aux tarifs des différentes prestations.

Discussion/Conclusion : L'informatisation du circuit des Essais Cliniques est indiscutablement une aide précieuse en termes de gestion et de traçabilité des données pour un secteur où les promoteurs demandent de plus en plus de garantie. Il se révèle aussi être un outil de valorisation d'une activité de plus en plus chronophage au regard de son évolution et de ses exigences en pleine croissance (Attribution de traitement, IVRS, @VRS, préparation de bras placebo,...).

ETATS DES LIEUX CONCERNANT LA RECEPTION, LE STOCKAGE ET L'ADMINISTRATION DES PREPARATIONS CYTOTOXIQUES INJECTABLES DANS LES UNITES DE SOINS DU CHU DE GRENOBLE

J. Berry, A. Buclez, A. Lemoigne, C.Rey, D. Charléty, B. Allenet, L. Foroni
Pôle Pharmacie, CHU Grenoble BP 217, 38043 GRENOBLE Cedex 09

Introduction : La sécurisation du circuit du médicament et notamment l'étape d'administration du médicament au patient est un des critères importants pour l'obtention de la certification V2010. Dans ce contexte il est demandé aux établissements de santé de définir les règles d'administration des médicaments et d'organiser la traçabilité de l'acte. L'objectif de ce travail est de faire un état des lieux et de formaliser, en concertation avec les unités de soins, une procédure relative à la réception, au stockage, et à l'administration des préparations cytotoxiques injectables.

Matériel et méthodes : Une grille d'évaluation avec les principaux points critiques concernant la réception, le stockage et l'administration des préparations cytotoxiques injectables a été établie. Cette évaluation a été menée sur le terrain avec un état des lieux effectué dans 9 unités de soins du CHU de Grenoble. Une demi-journée/unité a été consacrée à l'observation des pratiques professionnelles avec les IDE et les cadres de santé.

Résultats : Dans 77.8% des unités visitées, il n'y a pas de lieu réservé au dépôt des préparations, celles-ci sont alors déposées sur une paillasse dans l'office de soins infirmiers et, pour les préparations à conserver entre +2 et +8°C, dans le réfrigérateur sans emplacement identifié. La traçabilité de la réception des préparations n'est réalisée que dans 22.2% des unités, et ce de façon manuelle. Un premier contrôle de conformité des préparations cytotoxiques (nom du patient, nom et dose du médicament) est effectué dès la réception dans 44.4% des unités. Le contrôle complet de la conformité (nom du patient, nom du médicament, dose, date d'administration, type et volume de solvant utilisé) est effectué avant l'administration au patient dans la totalité des unités. Concernant la manipulation des préparations, Le port de gants par les IDE est systématique dans seulement 44.4% des unités. La traçabilité de l'administration des préparations cytotoxiques injectables est effective dans la totalité des unités de soins visitées avec 77.7% d'unités informatisées.

Discussion/conclusion : Bien que cet état des lieux, réalisé sur une demi-journée dans l'unité de soins, n'ait pas permis d'interroger l'ensemble des IDE, il met en évidence plusieurs points critiques dans la gestion des préparations cytotoxiques injectables dans les unités de soins. L'absence de procédure formalisant les étapes de réception et de stockage de ces préparations peut expliquer pour partie ces résultats. Le manque de précaution de la part des IDE lors de la manipulation, notamment l'absence de port de gants, est peut-être révélateur d'une méconnaissance de la toxicité potentielle de ces préparations médicamenteuses. Il nous a donc semblé nécessaire d'établir rapidement, en concertation avec les équipes soignantes, une procédure détaillant les étapes de réception (conformité, traçabilité), de stockage (emplacement dédié, respect des conditions de conservation) et rappelant les précautions à prendre lors de l'administration de ces médicaments.

VALIDATION MEDICALE ANTICIPEE DES CURES DE CHIMIOETHERAPIES : IMPACT SUR LE NOMBRE DE PREPARATIONS NON ADMINISTREES

A. Jacob, H. Aboudagga, M. Berhoune, P. Prognon, B. Bonan
Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP, AP-HP) 20, rue Leblanc. 75908 Paris Cedex 15

Introduction : Le circuit des chimiothérapies est un processus qui fait intervenir de nombreux acteurs de santé et qui nécessite une démarche de sécurisation à chacune des étapes. L'Unité pharmaceutique d'Isotechnie et d'Oncologie (UPIO) de l'Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP) assure la préparation centralisée des chimiothérapies pour l'ensemble des services prescripteurs de l'hôpital. L'augmentation du nombre de patients accueillis se répercute directement sur le nombre de préparations de chimiothérapies à réaliser avec des effectifs en personnel constants, des solutions innovantes, permettant d'optimiser l'activité de production, ont été envisagées. Une expérience pilote d'anticipation de la validation médicale des chimiothérapies la veille de la venue du patient a ainsi été mise en place au sein de l'hôpital de jour d'oncologie médicale. Afin d'évaluer la pertinence de ce modèle, nous avons réalisé une évaluation prospective et comparative des pertes induites avant et après la mise en place de cette nouvelle organisation.

Matériel et Méthodes : Le nombre de préparations de chimiothérapies non administrées permet de juger de l'impact de l'anticipation dans le cadre du nouveau mode d'organisation par rapport à l'ancien. A l'aide de l'outil statistique du logiciel Chimio® (Computer EngIneering) et d'un relevé systématique des préparations de chimiothérapies non administrées, nous avons déterminé le nombre de préparations totales réalisées, le nombre de préparations non administrées et les valorisations correspondantes un mois avant (« mois témoin ») et un mois après l'instauration de la nouvelle organisation (« mois avec anticipation »).

Résultats : Lors du « mois témoin », sur les 1 795 préparations réalisées. 26 ont été détruites. Ceci représente en valorisation 9 780€ sur 421 570€ du budget mensuel d'anticancéreux soit une perte relative de 2,3%. Lors du « mois avec anticipation », 13 préparations ont été détruites sur 1 626 réalisées soit une perte relative de 1,5% (5 815€ de perte pour un budget global de 393 306€). Ces résultats montrent qu'il y a une nette tendance en faveur de la nouvelle stratégie (anticipation de la validation médicale des chimiothérapies) avec en particulier un gain en terme financier statistiquement significatif ($p < 0,001$). Cette différence n'est toutefois pas significative si l'on considère le nombre de préparations détruites pour les deux périodes ($p > 0,05$).

Discussion/Conclusion : Cette démarche d'anticipation de la validation médicale des chimiothérapies permet de lisser la production réduisant ainsi les pics d'activité, les sources d'erreurs et les accidents de type piqûres tout en diminuant les pertes financières. L'ensemble des acteurs du circuit des chimiothérapies en retire un bénéfice et tout particulièrement le patient qui voit son temps d'attente réduit. Ce programme innovant s'inscrit dans une démarche de gestion des risques.

IMPACT D'UNE DEMARCHE D'OPTIMISATION DE L'ORGANISATION SUR LE PARCOURS DE SOIN DU PATIENT EN HOPITAL DE JOUR D'ONCOLOGIE MEDICALE - ROLE DE LA PHARMACIE

H. Aboudagga, M. Berhoune, A. Jacob, S. Escalon, P. Prognon, B. Bonan

Introduction : Devant l'activité croissante de l'hôpital de jour (HDJ) d'oncologie médicale et un effectif hospitalier constant, ce service et la pharmacie ont initié une démarche d'optimisation de l'organisation avec la mise en place d'un programme d'anticipation de la validation médicale des cures de chimiothérapie la veille de la venue du patient. La programmation des cures peut faire l'objet d'une annulation pour divers motifs : réévaluation de la stratégie thérapeutique, toxicité ou altération de l'état général, annulation du RDV par le patient... Ceci constitue une perte en terme de recettes potentielles dans la mesure où les places libérées ne sont pas systématiquement réaffectées faute d'anticipation, sachant que le coût d'une séance en hôpital de jour représente environ huit fois le coût d'une consultation médicale. La possibilité de réaffecter ces places constitue donc un enjeu financier du point de vue des recettes attendues. Notre objectif visait donc à établir une démarche permettant de rationaliser et d'optimiser l'offre de soins en HDJ.

Matériels et méthodes : Chaque patient est appelé systématiquement par une infirmière dédiée deux jours avant sa venue en HDJ. Celle-ci complète un questionnaire clinique en dix points et collecte le bilan biologique auprès du laboratoire d'analyse médicale. Au vu de ces informations, le médecin décide de maintenir, reporter ou annuler la cure de chimiothérapie. Consécutivement, un bilan quotidien des places libérées du fait des annulations permet de proposer des rendez-vous à des patients inscrits en liste d'attente. Afin d'évaluer les recettes complémentaires, nous avons recensé quotidiennement les places libérées et le nombre de séances effectivement réaffectées. La recette engendrée par une réaffectation a été calculée sur la base du tarif d'une séance de chimiothérapie en HDJ.

Résultats : Durant cinq mois (février à juin 2009), 55 places ont été réaffectées sur les 99 créneaux libérés. Ceci correspond à un taux de réaffectation moyen de 56% (34% - 68%). Le coût d'une séance de chimiothérapie en HDJ étant de 459 €, cette réaffectation constitue une recette moyenne complémentaire de 5 000 € par mois. Une projection sur la totalité de l'année 2009 permet d'envisager une recette supplémentaire de 60 000 €. Cette augmentation potentielle d'activité par la rationalisation de la gestion des places disponibles en hôpital de jour se répercute ainsi directement sur l'activité du service. En concertation avec la pharmacie, une réflexion est actuellement menée sur la formation des secrétaires médicales dans le contexte propre de la chimiothérapie et du déroulement des cures.

Conclusion : Les secrétaires médicales auront à l'avenir un rôle prépondérant dans la gestion des réaffectation des places libérées en HDJ. Du fait de l'introduction du mode de financement des hôpitaux fondé sur la Tarification à l'activité (T2A), le budget des hôpitaux dépend désormais de l'activité effectuée. La possibilité de réaffecter des créneaux libérés permet de maintenir l'activité et constitue une source de recettes complémentaire.

LA REATTRIBUTION DES POCHEES DE CHIMIOTHERAPIE: INTERET ET IMPACT ECONOMIQUE

G.Dunoyer, S.Mecherri, M-T Baylatry, C.Rousseau, J-L.Prugnaud, A-C. Joly
UPAC, Service Pharmacie, Hôpital Saint-Antoine (AP-HP), 184 rue du Faubourg Saint-Antoine 75571 Paris Cedex 12

Introduction : La préparation anticipée de chimiothérapies (CT) a été mise en place, après concertation avec les cliniciens, pour les unités d'Hématologie hôpital de jour (Hémato HDJ) et d'Oncologie hôpital de semaine (Onco HDS). Elle permet d'optimiser le circuit des CT et d'améliorer la prise en charge des patients en diminuant leur délai d'attente. Elle concerne 17 anticancéreux (AK) en Hémato HDJ et 3 AK en Onco HDS. En cas de non-administration, ces poches peuvent être réattribuées sous certaines conditions (stabilité, conservation, dose de l'AK supérieure ou égale). Un circuit de réattribution des poches a été mis en place avec un système d'assurance qualité (procédures et traçabilité des poches). L'objectif de ce travail est de dresser un bilan sur cette réattribution.

Matériel et méthode : Une étude rétrospective de 6 mois (janvier - juin 2009) a été menée. Les critères d'évaluation sont : le nombre de poches non administrées (NA), réattribuées et détruites, les AK impliqués, l'économie réalisée par la réattribution et le coût représenté par les poches détruites, les motifs de non-administration et de destruction. Les données ont été recueillies à partir des fiches de traçabilité des poches NA et du logiciel Chimio®.

Résultats : 1907 poches ont été préparées pour l'Hémato HDJ dont 106 (6%) NA: 44 réattribuées et 62 détruites. L'économie réalisée par la réattribution est de 6102€, le coût représenté par les poches détruites est de 27614€ (respectivement 0,5% et 2,2% du coût total des préparations de l'unité). Les principaux AK réattribués sont la doxorubicine (n=10) et la vincristine (n=10), ceux concernés par la destruction sont le rituximab (n=12) et le cyclophosphamide (n=9). En Onco HDS, 2405 poches ont été préparées dont 243 (10%) NA: 187 réattribuées et 56 détruites. La réattribution a permis une économie de 12831€, le coût des poches détruites est de 5129€ (respectivement 3% et 1,2% du coût total des préparations de l'unité). Le 5FU est le principal AK concerné par la réattribution (n=132) et par la destruction (n=34). Les causes de non administration des poches sont l'annulation de la CT (86% en Hémato HDJ, 49% en Onco HDS), les adaptations de posologie, les changements de protocole et les erreurs de prescription. La destruction est liée principalement à la péremption de la poche (stabilité, condition non remplie pour la réattribution).

Discussion/conclusion : En Hémato HDJ, l'impact de la préparation anticipée induit un bilan négatif mais présente l'avantage, souligné par les cliniciens, de faciliter l'organisation de l'unité. La préparation anticipée du rituximab défendue par les hématologues est à redéfinir (introduction anticipée des produits dans l'isolateur, cure du patient,...). En Onco HDS, la réattribution permet de réaliser une économie qui pourrait être optimisée par la standardisation des doses. La réattribution des poches est utile mais doit être limitée. En collaboration avec les cliniciens, la préparation anticipée des CT a été revue au regard de la clinique (numération sanguine, toxicité,...) et de l'organisation des unités afin de diminuer le nombre de poches NA et donc réattribuées.

ANALYSE ECONOMIQUE DE LA REATTRIBUTION DES PREPARATIONS NON ADMINISTREES EN HOSPITALISATION DE JOUR : GAINS, PERTES ET PERSPECTIVES.

Amira HALALCHI, **Ludivine FALASCHI**, François LEMARE et Romain DESMARIS.
Département de Pharmacie Clinique Institut Gustave Roussy, 39 rue C. Desmoulins 94800 Villejuif.

Introduction : Au sein de notre établissement la centralisation de l'ensemble des traitements anti-tumoraux a été mise en place fin avril 2008. En moyenne 70 000 préparations sont réalisées annuellement, destinées aux services d'hospitalisation conventionnelle et d'hospitalisation de jour (51 fauteuils). L'organisation de la prise en charge des patients accueillis en hospitalisation de jour, nous a incités à mettre en place une organisation médicale et pharmaceutique basée sur une validation médicale anticipée de la prescription permettant une préparation avant l'arrivée des patients. En fonction de leur stabilité, les préparations non administrées retournées au service de pharmacie sont réattribuées. Nous nous proposons d'évaluer l'impact économique de cette organisation.

Matériel et méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective sur le premier semestre 2009. Toutes les préparations retournées par l'HDJ ont été tracées et leur coût a été chiffré au prix du milligramme du marché en cours. L'analyse économique réalisée a permis d'évaluer les gains et pertes.

Résultats : Au total, 825 préparations (2,3% des préparations réalisées) n'ont pas été administrées et retournées au département de pharmacie. La répartition de ces préparations est la suivante : 10% d'anticorps monoclonaux, 10% de taxanes, 36% de dérivés de platines et 44% pour l'ensemble des autres classes pharmacologiques, et leur valorisation financière respectivement 73%, 10%, 2% et 15% du coût total des préparations non administrées. 434 préparations soit 52,60% ont été réaffectées à des patients dont les prescriptions correspondaient. Sur le plan financier, ceci représente 27% du coût des préparations retournées à la pharmacie, dont 36% des anticorps monoclonaux et 25% de taxanes. Les préparations perdues (non administrées) concernent le plus souvent des traitements de courte durée de stabilité et/ou préparés en fin de semaine. Parmi les préparations réattribuées, 50% correspondent à des molécules peu onéreuses.

Discussion/conclusion : Au final après réattribution, 98,9 % des préparations réalisées sont administrées. Au point de vue organisationnel, ce mode de fonctionnement permet d'optimiser le temps de travail des préparateurs en pharmacie et de faciliter la prise en charge des patients en hospitalisation de jour. La réalisation d'études afin d'étendre la durée de stabilité de certaines préparations ainsi que de le développement d'un module de gestion des préparations retournées dans le logiciel de prescription permettront d'améliorer encore ce fonctionnement. Cette organisation pourrait également être complétée par la standardisation des doses de certains principes actifs.

IMPUTABILITE DU SUNITINIB POUR LES EFFETS INDESIRABLES DERMATOLOGIQUES

C MARTIN¹, C LE BELLER², C VIGNAND¹, C MATEUS³, S BARBAULT FOUCHER¹, A RIEUTORD¹

¹- Hôpital A Béclère, Pharmacie, 157 Rue Porte de Trivaux, 92140 CLAMART, ²- Centre de pharmacovigilance, HEGP, 20 rue Leblanc, 75015 PARIS ³-Institut Gustave Roussy, Dermatologie, 39 Rue C Desmoulins 94805 Villejuif

Introduction : le sunitinib, inhibiteur de tyrosine kinase est un traitement oral des cancers du rein avancés et/ou métastatiques et des tumeurs stromales gastrointestinales malignes non extirpables chirurgicalement et/ou métastatiques après échec de l'imatinib. Malgré une action ciblée, on observe de nombreux effets indésirables (EI) et notamment dermatologiques (>20%) qui impactent sur la qualité de vie du patient. L'objectif de notre étude était de définir l'imputabilité du sunitinib dans la survenue des EI dermatologiques afin de mieux les caractériser.

Matériel et méthodes : Une étude rétrospective a été menée chez des patients traités par sunitinib ayant consulté en dermatologie entre janvier 2006 et juillet 2009 pour des EI dermatologiques. L'imputabilité du sunitinib dans la survenue de ces EI a été définie selon la méthode utilisée en pharmacovigilance avec détermination de l'imputabilité intrinsèque (croisement des scores chronologique et sémiologique) et de l'imputabilité extrinsèque par la recherche des EI dans la littérature (Vidal 2009, Martindale 35^{ème} édition, bases de données informatiques Pubmed et Drugdex).

Résultats : 8 patients (7 hommes et une femme) de 53 ans en moyenne (32 à 60 ans) ont été inclus dans cette étude. Tous avaient reçu le sunitinib aux posologies usuelles. Les EI cutanés répertoriés étaient multiples : syndrome main-pied (SMP), hémorragie sous-unguéale (HSU), dépigmentation des cheveux, coloration jaunâtre de la peau, œdème facial, xérose, érythème, hyperpigmentation cutanée. L'imputabilité intrinsèque du sunitinib était vraisemblable (I3) 21% des cas, plausible (I2) 62% des cas, douteuse (I1) 15% des cas et exclue (I0) 2% des cas. L'imputabilité extrinsèque était classée B3 (effet notoire du médicament) dans 55% des types d'EI relevés, il s'agit de : SMP, coloration jaunâtre de la peau, dépigmentation des cheveux, xérose, HSU, prurit, érythème, eczéma, œdème périorbitaire et hyperpigmentation. Les EI cutanés les plus fréquents étaient le SMP et la xérose avec 75% et 50% des patients atteints respectivement. Des éruptions génitales (scrotum, verge, et anus) étaient responsables de l'arrêt du traitement dans 60% des cas. Elles sont classées I1 ou I2 selon les patients. Une hypopigmentation était décrite chez un patient avec une imputabilité intrinsèque (I1) et extrinsèque B2 (EI non notoire publié une ou deux fois).

Discussion/Conclusion : Les EI dermatologiques liés au sunitinib sont fréquents et s'ils ne menacent pas directement le pronostic vital des patients, ils peuvent altérer leur qualité de vie et nécessiter une adaptation des posologies voire l'arrêt du traitement. La plupart (65%) des EI apparus chez les patients de notre étude sont connus et décrits dans la littérature. Cependant, cette analyse fait ressortir les éruptions génitales, un EI non clairement mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit et retrouvé que dans une seule publication pour les anites. Ceci souligne l'importance de la surveillance par l'ensemble des soignants des EI notamment au long cours. Leur connaissance par les pharmaciens permettrait probablement une meilleure prise en charge particulièrement en ville.

UTILISATION PRATIQUE DE L'AZACITIDINE EN HOPITAL DE JOUR

S Martelli, B Mittaine-Marzac, ML Brandely, F Chast

Service de pharmacie de l'Hôtel Dieu, 1 place du parvis Notre-Dame, 75004 Paris

Introduction: L'azacitidine (5-aza) est un agent hypométhylant indiqué dans le traitement des syndromes myélodysplasiques (SMD) et des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) en cure de 7 jours, selon l'AMM. Or, ce schéma d'administration n'est pas toujours respecté. Nous avons évalué les pratiques d'utilisation du 5-aza dans le service d'hématologie clinique de l'Hôtel Dieu.

Matériel et méthodes: Il s'agit d'une étude rétrospective de tous les patients traités par 5-aza, entre novembre 2006 et mai 2009. Les critères retenus étaient l'indication, la ligne de traitement, le score IPSS (International Prognostic Scoring System), la durée des cures et la tolérance au traitement.

Résultats: 13 patients [moyenne d'âge: 68 ans; âge: 32 à 82 ans] ont été traités par 5-aza en Hôpital De Jour (HDJ), à 75 mg/m², par voie sous-cutanée, sans adaptation de posologie: 6 patients pour LAM de mauvais pronostic dont 1 en 1^{ère} ligne et 5 en 2^{ème} ligne et plus; 4 patients pour SMD d'IPSS ≥ 1,5 en 1^{ère} ligne et 3 patients pour leucémie MyéloMonocytaire Chronique (LMMC) en 1^{ère} ligne. Six patients ont reçu des cures de 7 jours: parmi eux, 4 patients ont reçu uniquement le J1 en HDJ puis la suite des cures en Hospitalisation à Domicile (HAD) et un patient a reçu des cures de 5 jours à partir de sa 5^{ème} cure pour des raisons de confort personnel. Sept patients ont suivi, dès leur 1^{ère} cure, un schéma d'administration sur 5 jours. Cependant 1 de ces 7 patients a reçu des injections de 5-aza sur 4 jours à partir de sa 2^{ème} cure, en raison d'une toxicité hématologique de grade 4. Des toxicités hématologiques de grade 3 et 4 ont été observées au moins une fois chez respectivement 9 et 10 patients. Outre l'hématotoxicité attendue, 1 cas de sepsis sévère imputable au traitement a été rapporté. Quatre patients ont présenté une réaction au point d'injection.

Discussion/conclusion: Le schéma d'administration sur 7 jours retenu par l'AMM impose une hospitalisation durant le week-end. Le schéma sur 5 jours est donc préféré pour des raisons logistiques, quand les patients ne peuvent pas être pris en charge par l'HAD. Ainsi, la moitié des patients ont reçu des cures de 5 jours dès le début du traitement. Le schéma sur 7 jours a été conservé pour les patients diagnostiqués de mauvais pronostic. Par ailleurs, en cas de toxicité hématologique, les médecins ont choisi de diminuer le nombre de jours de traitement plutôt que la posologie. Les contraintes hospitalières ne sont pas toujours prises en compte lors des études cliniques ce qui conduit les équipes médicales à adapter le schéma d'administration afin de proposer un traitement optimal compatible avec la qualité de vie du patient. D'autre part, des études récentes montrent l'efficacité de l'azacitidine administré en cure de 5 jours à 75 mg/m² ce qui permettra de simplifier la prise en charge de ces patients.

Ref: Lyons *et al.*, *Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with MDS*, J Clin Oncol., avril 2009

NON CONFORMITÉS EN CHIMIOThERAPIE : BILAN DE 3 MOIS DE PRESCRIPTIONS ET DE PREPARATIONS

Auteurs : MONLIBERT Aude, LEDAUPHIN Emmanuelle, FERRY Isabelle, DUMAS GARDILLOU Laurence

Pharmacie, Centre René Huguenin,
35 rue Dailly, 92210 Saint-Cloud

Introduction : au centre René Huguenin (CRH), la validation pharmaceutique des prescriptions et le contrôle des préparations de chimiothérapie (CT) sont les activités principales des pharmaciens. Afin d'améliorer la sécurisation du circuit et de garantir une qualité optimale des préparations, l'Unité de Préparations Centralisée en Isotechnie (UPCI) a tracé les non-conformités (NC) de la validation et de la fabrication.

Matériels et méthodes : une enquête a recensé pendant 3 mois (3350 ordonnances) les prescriptions et les préparations non conformes.

NC de prescription : NC « réglementaires » (poids, taille, identité du patient, service), NC choix du **protocole**, NC **numéro ou jour de cure** (re-inclusion dans C1 au lieu de C2 pour une suite de cures par exemple), NC **dose**, NC **voie d'administration** et NC **véhicule ou dispositif d'administration**.

NC de préparation : **au niveau du médicament** (lots, nombre de flacons, dosages, volumes prélevés) **au niveau du contenant** (véhicule, dispositif d'administration, perfuseur et opabag) et **au niveau de l'étiquetage** (identité patient, identité médicament, lisibilité).

Pour les besoins de l'enquête, 2 fiches de recueil de NC ont été élaborées ; l'une sur les NC rencontrées lors de la validation pharmaceutique et l'autre sur les NC rencontrées lors des contrôles intermédiaires et finaux (double contrôle). Chaque fiche identifie le patient et notifie les mesures correctives entreprises.

Résultats : 63 prescriptions (sur 3350, soit 1,9%) et 407 préparations (sur 4288, soit 9,4%) ont été jugées non conformes.

Pour la validation pharmaceutique, les NC les plus fréquemment retrouvées ont été, par ordre décroissant : NC du numéro ou du jour de cure (36%), NC de doses (26%), NC de véhicule ou de dispositif administration (12%), NC de protocoles (12%), NC réglementaires (12%) et enfin NC de voie administration (2%). 63% des prescriptions ont été modifiées après appel du médecin prescripteur.

Pour le contrôle, 98,8% des NC ont été décelées lors du contrôle intermédiaire ; les plus fréquentes ont été : NC du nombre de flacons utilisés (73%), NC d'étiquetage (12%), NC de lots (11%), puis NC du contenant (4%). Parmi les NC décelées lors du contrôle final (5 au total), 2 d'entre-elles concernaient une molette de tubulure mal fermée et 3 étaient des NC d'étiquetage non détectées lors du contrôle intermédiaire.

Discussion/ Conclusion : la plupart des NC décelées lors de la validation sont liées à une non-mise à jour des ordonnances informatiques d'une cure à une autre (administration à domicile des CT dans le cadre d'un réseau de soins, fluctuation des doses en fonction des bilans biologiques et de la tolérance...). La correction de ces NC potentiellement responsables d'erreurs de doses justifie le contrôle pharmaceutique.

Pour la préparation, les NC sur le nombre de flacons sont principalement liées à l'utilisation des reliquats et aux arrondis.

Au CRH, le recueil de non-conformité est devenu systématique et l'acquisition future d'un analyseur spectromètre infrarouge permettra un contrôle qualitatif et quantitatif amélioré. Cette enquête montre que le pharmacien est essentiel pour assurer le traitement optimal et ce malgré l'informatisation du circuit. L'enquête a permis de cibler les points critiques sources d'erreurs sur lesquels sensibiliser le prescripteur et le préparateur.

POSTER 57

ADMINISTRATION DES ANTICANCEREUX : EVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES DANS UN CENTRE HOSPITALIER

H. PERRIER, F. ROYET, F. LECOMTE, N. ESCOPIER, P. RIHET, J.-F. GONZALEZ, L. ZBIERSKI

Service Pharmacie, Centre Hospitalier de Laval, 33, rue du Haut Rocher BP 1525 53015 Laval cedex

Introduction : Afin de répondre aux dernières recommandations en matière de manipulation de produits dangereux, le Centre hospitalier de Laval s'est engagé dans une démarche de sécurisation de la préparation et de l'administration des anticancéreux sous la forme d'une évaluation des pratiques professionnelles (EPP).

Matériel et méthodes : Une enquête sur les pratiques d'administration a été menée auprès du personnel soignant de l'ensemble des services réalisant des chimiothérapies, à l'aide d'un questionnaire complété lors d'entretiens individuels. 21 infirmières ont été interrogées dans les 5 principaux services (95 % de l'activité de chimiothérapies) : hôpital de jour, gastro-entérologie, hématologie, pneumologie et pédiatrie.

Résultats : Les vulnérabilités qui ressortent de l'analyse des résultats sont : une exposition du personnel et des patients aux cytotoxiques, une perte de dose pour le patient et une absence de standardisation et de formalisation des pratiques d'administration. Il a été en effet mis en évidence des pratiques hétérogènes et parfois dangereuses : montage de plusieurs lignes de perfusion en dérivation sans rampe de robinets, déconnexion des tubulures au niveau de la poche, élimination inappropriée des déchets.

Discussion/conclusion : Suite à ces résultats, un plan de mesures correctives a été élaboré afin d'améliorer la qualité des soins et de contribuer à la maîtrise du risque de contamination chimique du personnel, du patient et de l'environnement. Il passe notamment par la rédaction d'un protocole d'administration des cytotoxiques et par la mise à disposition de dispositifs médicaux sécurisés.

Ce travail servira d'élément comparateur lors de la réévaluation qui sera réalisée suite à la mise en application de bonnes pratiques de préparation et d'administration des cytotoxiques sur l'établissement.

ETUDE DE FAISABILITE DE LA PREPARATION DE SOLUTIONS MÈRES DE GANCICLOVIR AFIN D'OPTIMISER LE TEMPS DE PREPARATION ET DE DIMINUER LE COUT

I. Rebiere, C. Maritaz, T. Storme, F. Brion

Service de la pharmacie hôpital Robert Debré, AP-HP, 48 boulevard Serurier, 75019 Paris
Introduction : le ganciclovir (Cymevan®) est un traitement antiviral agissant par inhibition compétitive de l'ADN polymérase sur les CMV (*Cytomegalovirus*) et HSV (*Herpes Virus Simplex*). Une préparation centralisée est réalisée à la pharmacie de l'hôpital Robert Debré en raison des propriétés mutagènes et possiblement cancérogènes du ganciclovir. Les habitudes de prescription correspondent à une positivité de l'antigénémie CMV chez des patients en post greffe ou une infection congénitale à CMV chez les nouveaux-nés. S'agissant d'un hôpital pédiatrique, la pharmacie est souvent amenée à préparer de petits volumes en seringues, le temps de manipulation étant plus important par rapport à une préparation en poche, ceci à raison de 2 seringues de ganciclovir par jour. La stabilité de la préparation diluée dans du sérum physiologique est fixée à 28 jours à +4°C, à l'abri de la lumière, pour une concentration comprise entre 1 et 7 mg/mL (Fresenius Kabi Dossier technique 2007). Les seringues sont préparées à l'avance pour diminuer le temps de manipulation. Cependant des éléments aléatoires tels qu'une adaptation de la posologie en fonction des taux plasmatiques obligent à jeter des doses. Le temps de préparation et le nombre seringues jetées sont les deux facteurs à améliorer. Pour y parvenir, l'idée est de préparer des solutions mères en poches.

Matériel et méthodes : plusieurs concentrations de solutions mères devront être sélectionnées pour s'ajuster aux posologies prescrites. Il suffira de retirer le volume approprié de la poche d'où un gain de temps, avec préparation pour 1 ou 2 jours évitant les pertes en cas de modification de la prescription. Ces solutions mères seront déclarées préparations hospitalières auprès de l'Afssaps. Elles devront répondre aux bonnes pratiques de préparations avec réalisation d'un test de stérilité selon la Pharmacopée Européenne 6^e édition (monographie 2.6).

Résultats : dans les 6 premiers mois de 2009, 17 patients ont été traités par du ganciclovir avec un total de 436 seringues dont 54 (12 %) ont du être jetées. Deux concentrations, appropriées pour les doses de 16 patients sur 17, ont été choisies pour les solutions mères : 1 et 5 mg/mL, adaptées respectivement aux petites doses des nouveaux-nés et aux doses plus élevées jusqu'à 300 mg. Pour chacune des concentrations, une poche test doit faire l'objet d'un contrôle de croissance de 6 germes pour validation de la méthode de contrôle de la stérilité. Ces derniers sont ensemencés dans un tube pour hémoculture contenant un prélèvement de solution mère. Des tests de stérilité et des dosages pour contrôle de l'uniformité de teneur seront faits régulièrement sur une période de 1 mois. Une fois la méthode validée, les solutions subiront un test de stérilité avec mise en quarantaine pendant 48 heures et un test d'uniformité de teneur sur 10 échantillons prélevés le jour de la préparation. **Discussion/conclusion :** La préparation de solution mère permettant une simplification des manipulations, cette pratique pourrait être étendue à d'autres principes actifs à stabilité suffisante pour lesquels des seringues sont préparées en série.

ANALYSE DES CAUSES ET DU COUT EN CAS DE NON ADMINISTRATION DES PREPARATIONS DE
CHIMIOETHERAPIES : QUELLE EVOLUTION DEPUIS 5 ANS?

S. Raignoux, S. Poullain-Termeau, S. Saizy-Callaert, A. Thébault
Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, Service Pharmacie, 40 avenue de Verdun,
94000 Créteil

Introduction : L'Unité de Reconstitution des Chimiothérapies (URC) assure la fabrication de l'ensemble des chimiothérapies anticancéreuses de l'établissement. L'objectif de cette étude est d'analyser les non-administrations (NA) : déterminer leur taux parmi les poches fabriquées, identifier les causes en distinguant les responsabilités, évaluer le coût de non qualité dans le contexte de la tarification à l'activité, et confronter les résultats à ceux obtenus dans 2 études réalisées précédemment dans l'URC. Matériels et méthodes : L'étude a été menée sur une période de 24 mois de septembre 2007 à août 2009. Les données ont été extraites du registre de relevé systématique des retours des préparations qui mentionne la date, le produit et le dosage, la date de péremption, le motif de NA et l'éventuelle réutilisation. Les coûts ont été évalués à partir de la dose et du prix par mg HT sans prendre en compte le coût des dispositifs médicaux, ni celui de la main d'œuvre. Les résultats ont été comparés à ceux des 2 précédentes enquêtes : 1^{ère} étude d'octobre 2004 à janvier 2006 et 2^{ème} étude de mars à août 2007. Résultats : Au cours des 24 mois, 19793 préparations ont été réalisées. 166 préparations dont 151 potentiellement réutilisables, ont été retournées à la pharmacie soit 0.84%, taux qui reste constant pour les trois études. Le coût de l'ensemble des préparations non administrées a été de 43785 €. La réutilisation de 27 sur 151 préparations (soit 16.3% contre 21% et 19.5% dans les 2 autres études) a permis une économie de 15971 € soit 37.2% de la valeur globale des NA contre 14% pour la 1^{ère} étude et 22% pour la 2^{ème} étude. 17 sur 27 préparations concernaient des produits hors GHS (15864 €); 54 préparations de produits hors GHS n'ont pas été réutilisées, soit une perte de 26941 €. Les produits les plus réutilisés ont été le pemetrexed et l'oxaliplatine (1/2). Cinq causes de NA ont été identifiées ; par rapport à l'étude 2, certaines causes ont vu leur taux augmenter : état du patient (62 % versus 59%), erreur de conservation (7.2% versus 5.5%), tandis que d'autres ont diminué : erreur de prescription (15.7% contre 18.5%), erreur de manipulation au cours de l'administration ou de la préparation (1.8% contre 9.3%), problème de coordination (1.8% versus 3.7%). La NA n'était pas prévisible (allergie, intolérance...) dans 27.1% des cas (versus 31.5% pour la 2^{ème} étude). Elle aurait pu être évitée dans 60% des cas (versus 64%) (feu vert avant les résultats de biologie, mauvaise conservation, erreur de dose...). Dans 59% des cas (versus 87%), la responsabilité de la NA peut être imputée aux services cliniques, ce qui représente un coût de 30278 € soit 69% de la valeur globale des NA contre 78.5% dans l'étude 2. Discussion/Conclusion : Les taux de réutilisations ont diminué mais les économies engendrées ont augmenté. La diminution des cas imputés aux services cliniques peut être expliquée par une sensibilisation du personnel soignant après les enquêtes antérieures. Néanmoins, il subsiste des causes de NA facilement évitables telles que les mauvaises conservations des produits, la prescription rédigée avant d'avoir tous les éléments en main, ou bien les problèmes de coordination à la pharmacie.

TRAITEMENT DES GLIOBLASTOMES RECIDIVANTS : EVALUATION DE L'EFFICACITE DE L'ASSOCIATION BEVACIZUMAB / IRINOTECAN

A. ARMAND¹, S. TOLLEC¹, M. CAMPONE², S. ROCHARD¹

¹Service Pharmacie, ²Service Oncologie Médicale – Centre de Lutte Contre le Cancer Nantes Atlantique René Gauducheau, Boulevard Jacques Monod, 44805 Saint Herblain cedex

Introduction

Les tumeurs gliales de grade IV ou glioblastomes ont un pronostic sombre. Leur prise en charge repose principalement sur la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie (témozolomide, nitroso-urées). Néanmoins, le taux de réponse obtenu à ce jour avec ces options demeure faible. Des résultats encourageants ont été rapportés avec l'association du bevacizumab et de l'irinotecan (B/I) dans les gliomes malins récidivants. Dans ce contexte, nous avons mené une étude visant à évaluer l'efficacité de ce traitement par B/I chez des patients atteints de glioblastome en rechute.

Matériel et méthodes

Cette étude monocentrique, rétrospective, descriptive, a été menée chez les patients ayant reçu l'association B/I entre décembre 2007 et février 2009, pour un glioblastome récidivant. Le traitement a été administré tous les 15 jours : le bevacizumab à la dose de 10 mg/kg, l'irinotecan à la dose de 125 mg/m² ou 340 mg/m² en cas de co-prescription avec des anti-épileptiques inducteurs enzymatiques. Les informations recueillies concernaient les données démographiques, cliniques, les stratégies thérapeutiques antérieures et le traitement par B/I (durée, efficacité).

Résultats

L'âge médian des 32 patients inclus dans l'étude est de 57 ans [24-77], le sex-ratio homme/femme est de 2,2. 90,6 % des patients ont eu initialement une chirurgie d'exérèse et tous les patients ont bénéficié d'une radiothérapie et d'une chimiothérapie par témozolomide. Le temps médian entre le diagnostic de glioblastome et la première cure par B/I a été de 10,5 mois [4,4-52,4]. Le traitement par B/I a été prescrit en 2^{ème} ligne dans 84,4 % des cas, en 3^{ème} ligne dans 12,5 % des cas, en 4^{ème} ligne dans 3,1 % des cas, et en association à des anti-épileptiques inducteurs enzymatiques chez 9,4 % des patients. Le nombre médian de cycles reçus est de 8 [2-15]. Le taux de survie globale à 6 mois depuis la première cure par B/I est de 64 % et celui de la survie globale à 1 an depuis le diagnostic de glioblastome est de 90 %.

Discussion / Conclusion

Les résultats de cette étude sont concordants avec les données de la littérature. En effet, un essai clinique de phase II chez des patients atteints de gliomes malins réfractaires de grade III-IV traités par B/I rapporte un taux de survie globale à 6 mois de 72 %. Celui obtenu dans notre étude est légèrement inférieur mais il convient de noter que tous nos patients étaient atteints d'un gliome de grade IV.

L'association B/I permet d'améliorer le pronostic des patients atteints de glioblastome en rechute et constitue un véritable progrès dans le traitement des tumeurs gliales de haut grade. La place de cette stratégie thérapeutique devra néanmoins être bien définie en intégrant non seulement des données d'efficacité mais également des données de tolérance et de pharmaco-économie.

INTERVENTIONS PHARMACEUTIQUES SUR LES PRESCRIPTIONS DE CHIMIOTHERAPIES
ANTICANCEREUSES : QUEL IMPACT SUR LA QUALITE DE LA PRISE EN CHARGE DES
PATIENTS ?

W. Tourid, A. Terkemani, M. Ferry, F. Fauvelle
Service Pharmacie, GHI Le Raincy-Montfermeil, 10 rue du général Leclerc, 93370
Montfermeil

Introduction : Les pharmaciens de l'unité de préparation centralisée des anticancéreux du GHI assurent au quotidien la validation des prescriptions de chimiothérapie (près de 8000 préparations par an). Certaines prescriptions donnent lieu à des propositions de modification, relevant soit du choix du protocole soit d'éléments précis de la prescription. Nous avons voulu évaluer l'impact de nos interventions sur la sécurisation du circuit des chimiothérapies et sur la qualité de la prise en charge des patients .

Matériel et méthodes : Les interventions pharmaceutiques sont enregistrées en temps réel sur une fiche de recueil. Ces fiches détaillent la nature de la modification proposée ainsi que la réponse du clinicien. L'analyse porte sur une période de plus de 15 mois (du 22/01/08 au 09/07/09).

Résultats : 144 prescriptions sur 4602 (3,1%) ont fait l'objet d'une intervention pour modification de prescription. D'une part, 31% des interventions (45 cas) concernent le choix du protocole (absence d'adéquation avec une décision prise en réunion de concertation pluridisciplinaire = 15 cas, nombre de cures excessif = 10 cas ...). D'autre part, 69% des interventions (99 cas) portent sur des éléments précis de la prescription (antécédent de réaction à un produit = 30 cas, suppression d'une prémédication devenue inutile = 29 cas, modification de dose dans un contexte clinique = 16 cas ...). Ce dernier type d'intervention est sensiblement mieux admis par l'équipe médicale que les interventions concernant le choix du protocole (82% de modifications acceptées contre 60%). Des choix inappropriés de protocoles ont notamment été détectés puis modifiés pour s'accorder à une décision prise en RCP, se conformer à l'AMM d'un produit ou encore répondre à une problématique spécifique à un patient.

Discussion/conclusion : Cette étude nous a permis d'identifier les protocoles associant radiothérapie et chimiothérapie comme des protocoles à risque important d'erreurs de prescription. Ces protocoles ont donc été révisés par les radiothérapeutes et les pharmaciens afin d'améliorer l'adéquation entre séances de radiothérapie et cures de chimiothérapie. Un accès limité aux radiothérapeutes pour la prescription de tels protocoles a été décidé. Par ailleurs, un système d'alerte a été mis en place via le logiciel pour signaler aux médecins et pharmaciens les risques liés à un antécédent d'allergie ou d'intolérance à un produit chez un patient. Ces alertes sont également utilisées pour souligner une particularité à prendre en compte pour la prise en charge d'un patient (absence de voie d'abord veineux centrale, contrôle du poids, créatininémie à renseigner pour permettre le calcul de la dose de carboplatine ...). Ces améliorations ont permis de réduire l'incidence des erreurs et donc de nos interventions .

CHIMIOThERAPIE HYPERTHERMIE INTRA PERITONEALE (CHIP) DANS LE TRAITEMENT DE LA CARCINOSE PERITONEALE : QUELLE EFFICACITE ?

A Nahmiash¹, L Bertault¹, N Fawaz¹, I Dagher², A Rieutord¹, A Asnacios³, S Barbault-Foucher¹

1 Pharmacie, 2 Chirurgie viscérale, 3 Hépatogastroentérologie, 157 rue de la porte de trivaux 92140 CLAMART

Introduction : La CHIP est un traitement nouvellement indiqué dans les carcinoses péritonéales (CP) des cancers colorectaux (CCR) ou gynécologiques après résection complète. L'objectif de ce travail est d'évaluer les résultats de l'expérience initiale des CHIP réalisées à l'hôpital A. Béclère.

Matériels et méthodes : Une étude rétrospective effectuée sur tous les patients opérés entre juin 2005 et septembre 2008 et ayant reçu une CHIP à base de mitomycine C (dose de 20 mg/m²) a permis de relever les caractéristiques cliniques de ces patients atteints de CP suite à un CCR et de les comparer à la littérature .

Résultats : L'étude porte sur 5 hommes et 4 femmes dont l'âge moyen au moment du diagnostic du CCR est de 57 ans (de 40 à 72 ans) ; le délai moyen entre le diagnostic de CCR et celui de CP est de 12 mois (0 à 27 mois). Un tiers des CP est synchrone. 2 patients sur 9 ont subi une 2ème CHIP. 78% des tumeurs sont au stade T4, 89% sont N+. Le score OMS avant CHIP est de 0 sauf un patient OMS 1. 4 patients sur 9 ont reçu au moins une ligne de chimiothérapie avant la CHIP et la réponse à la chimiothérapie selon RECIST était : deux progressions, une stabilisation et une réponse. La résection tumorale ± résection digestive est réalisée avant la CHIP. Celle-ci à base de mitomycine C dure 90 minutes, à 42°C, et est réalisée à ventre ouvert. Le taux d'échec (chirurgie abdominale non suivie d'une CHIP) est nul. La durée d'hospitalisation est de 26 ± 4 jours. 4 patients ont eu des complications de type chirurgical (syndrome sub-occlusif, fistule digestive ou urinaire nécessitant ou non une ré-intervention) ou médical (aplasie, atélectasie sur épanchement pleural). Tous les patients suivis (8/9) ont présenté une récurrence : 2 ont eu des métastases extrapéritonéales et les 6 autres une récurrence locale (dont 3 uniquement dans le péritoine). Lors de l'analyse au 04/09/09, la médiane de survie sans progression (SSP) est de 4.6 mois (0.7-8.2) et la moyenne de SSP est de 4.3 mois, la médiane de survie globale après la CHIP est de 14.4 mois (12.2-26) et de 15.9 mois pour les 4 patients décédés.

Discussion - Conclusion : Nos résultats semblent moins bons comparés à ceux de l'étude Verwaal 2008 (survie sans progression : 4.3 mois versus 12.6 mois ; survie globale : 14.4 mois versus 22.2 mois, respectivement). Les limites de notre étude sont le faible effectif et l'absence d'informations précises sur le score de carcinose qui est un facteur pronostic indépendant. Ces résultats peuvent être expliqués par des critères de sélection des patients moins stricts que ceux reconnus actuellement : certains patients évoluaient sous chimiothérapie, une résection incomplète R2 n'excluait pas la réalisation de la CHIP (tous les malades opérés ont eu une CHIP). D'où l'intérêt de mener une étude prospective qui permettra de s'aligner sur les critères d'exclusion et d'inclusion reconnus par le thésaurus de cancérologie de la SNFGE (Société Nationale Française de Gastro-Entérologie) (détermination du score de la carcinose, réponse à la chimiothérapie) et de participer à des essais cliniques.

MALAISES VAGAUX A LA METOPIMAZINE : POURQUOI DANS UN SERVICE PLUTOT QUE DANS UN AUTRE?

C. Hua, M. Mantelin, M. Duban

Service pharmacie – Centre Georges-François Leclerc – 1, rue du Professeur Marion
21000 Dijon

Introduction : La métopimazine 10mg injectable est utilisée par voie intraveineuse pour prévenir les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie anticancéreuse. En raison de plusieurs malaises vagues survenus chez des patients hospitalisés dans un des 3 services de soins d'un centre anticancéreux, un audit des pratiques a été effectué.

Matériels et méthodes : Nous avons repris les dossiers médicaux des patients ayant fait un malaise vagal à la métopimazine et interrogé les infirmières des 3 services de soins sur leurs pratiques. Nous avons consulté le centre régional de pharmacovigilance et le laboratoire commercialisant ce médicament afin de connaître le nombre de cas de malaises sous métopimazine rapporté en mars 2009. Nous avons également utilisé le logiciel informatique Santé 400 de Siemens pour étudier les consommations de métopimazine.

Résultats : Les infirmières du service d'hospitalisation de jour constatent souvent des malaises vagues : 5 malaises vagues ont été rapportés en mars 2009 dans leur service. Ces malaises sont survenus après administration de métopimazine en miniperfusion dans une poche de NaCl 0.9% 100ml sur 15 minutes. Aucun cas de malaise n'a été rapporté dans 2 services d'hospitalisation complète. Aucun cas de malaise n'a été rapporté par le centre régional de pharmacovigilance et le laboratoire pendant cette période. Le lot utilisé dans le service n'est pas incriminé. L'analyse des consommations de métopimazine injectable montre que l'utilisation de la métopimazine est plus importante dans un des 2 services d'hospitalisation complète qu'en hospitalisation de jour. L'enquête des pratiques ne montre pas de différence de pratique entre les infirmières d'hospitalisation de jour et celles d'hospitalisation complète excepté la position du malade lors de l'administration de la métopimazine. En effet, les patients en hospitalisation de jour sont en position semi-allongés ou assis alors que ceux en hospitalisation complète sont en décubitus dorsal.

Conclusion : Les malaises rapportés seraient donc liés à la position du patient lors de l'administration de métopimazine. L'AMM conforte cette hypothèse puisqu'elle préconise la position décubitus afin de limiter le risque d'hypotension notamment chez les sujets âgés et les sujets porteurs d'anomalies cardiovasculaires. Des formations ont donc été effectuées auprès du personnel afin d'améliorer les pratiques.

TOLERANCE ET EFFICACITE DU FOLFIRINOX DANS LE CANCER DU PANCREAS EXOCRINE METASTATIQUE (C.P.E.M) AU DELA DE LA PREMIERE LIGNE DE TRAITEMENT.

O. Kaatz⁽¹⁾, G. Breysacher⁽²⁾, C. Lemarignier-Nueffer⁽¹⁾, D. Roncalez⁽¹⁾

(1) Pôle Pharmacie- Stérilisation, (2) Service de Gastro-entérologie - Hôpitaux Civils de Colmar, 68024 Colmar Cedex

La prise en charge du C.P.E.M repose, en 1^{ère} ligne, sur la gemcitabine en monothérapie. Aucun consensus n'existe en cas d'échappement à cette monothérapie. L'irinotécan (CPT11), l'oxaliplatine (LOHP) et le 5-FU sont des molécules actives dans le cancer du pancréas. Une polychimiothérapie basée sur du CPT11, de LOHP et 5-FU peut être proposée à certains patients demandeurs et en bon état général. Il nous a semblé important d'évaluer la tolérance et la réponse au schéma du FOLFIRINOX dans le C.P.E.M après échec d'une 1^{ère} ligne de traitement à base de gemcitabine.

Une étude rétrospective concernant l'ensemble des patients ayant bénéficié du protocole FOLFIRINOX pour un C.P.E.M a été réalisée sur une période de 4 ans. Les informations recueillies concernaient les caractéristiques des patients au moment de l'introduction de ce schéma, de la tumeur, du traitement (nombre de traitements antérieurs, nombre de cycles administrés et doses totales administrées), de la tolérance (type et grade de toxicité, nombre de cycles décalés, nombre de cycles à dose réduite) et de l'efficacité (type de réponse, date de la progression et date du décès).

Treize patients d'âge moyen 62,5 ans [50-76] ont bénéficié d'un traitement par FOLFIRINOX. Il s'agissait principalement de patients avec un statut OMS de 0 ou 1 (89%). Deux types de tumeurs ont été retrouvées: un adénocarcinome (85%) et un cystadénocarcinome mucineux (15%). La tumeur était localisée dans 62% des cas au niveau de la tête du pancréas. Le FOLFIRINOX était introduit en 2^{ème} ligne pour 85% des patients. Un total de 145 cycles ont été administrés avec en moyenne 11 cycles [2-35] par patient. La durée moyenne du traitement était de 29 semaines [1,5 - 106]. La dose-intensité était de 68% pour le LOHP, 80% pour le CPT11 et 91% pour le 5-FU. Tous les patients ont présenté une toxicité de grade 1 ou 2 au cours de leur traitement. Il s'agissait notamment de toxicités digestives (52%). Les toxicités de grade 3 représentaient 6% des événements et concernaient principalement les toxicités digestives. Aucune toxicité de grade 4 n'a été observée. Neuf patients ont pu être évalués par scanner. Aucune réponse complète, ni partielle n'ont été observées. Six stabilisations (46%) et 3 progressions (23%) ont été objectivées. La survie sans progression est de 6,6 mois. La survie globale est de 10 mois. La médiane de survie est de 13,4 mois. Le taux de survie à un an correspond à 62%.

Le traitement du C.P.E.M est palliatif et a pour principal objectif d'améliorer la qualité de vie des patients. Le FOLFIRINOX est bien toléré chez des patients en bon état général. La majorité des toxicités sont modérées et gérables par des traitements de support. Ces résultats sont encourageants, bien qu'aucun recueil de qualité de vie n'ait été réalisé. Le FOLFIRINOX semble être une alternative prometteuse pour des patients en bon état général atteint d'un C.P.E.M en échec d'une 1^{ère} ligne à base de gemcitabine.

BILAN D'UNE COLLABORATION MEDECIN-PHARMACIEN DANS UN CLCC : EXEMPLE DU BON USAGE DES FLUOROQUINOLONES

D. Parent (1), K. Aïnine (2), A. Rallet (1), J.-B. Rey (1).

1) Département de Pharmacie, (2) Service Hygiène

Institut Jean-Godinot, 1 Avenue du Général Koenig, 51056 Reims cedex

Introduction : La commission des anti-infectieux de notre établissement recommande de réserver l'usage de ciprofloxacine en cas de suspicion ou d'infection documentée à *P. aeruginosa*. La réalisation d'audits permet de dresser un bilan de la collaboration entre oncologue, infectiologue et pharmacien dans la prescription des anti-infectieux.

Matériel et méthodes : L'ensemble des patients était à un stade métastatique de leur maladie : sein n=5 (27,8%), utérus n=3 (16,7%), ORL n=2 (11,1%), cholangiocarcinome n=2 (11,1%), colon-rectum n=2 (11,1%), broncho-pulmonaire n=2 (11,1%), vessie n=1 (5,5%), ovaire n=1 (5,5%). Un relevé exhaustif des prescriptions comportant une fluoroquinolone du 1er décembre 2008 au 31 décembre 2008 a été réalisé. Une analyse rétrospective des prescriptions a été menée par un infectiologue et un pharmacien.

Résultats : Au cours de cette période, 61 prescriptions d'anti-infectieux ont été relevées dont 18 comportaient une fluoroquinolone (29,5%). L'âge moyen des patients est de 65,4 ans [50 – 87]. Nous en avons relevé 5 comportant de la ciprofloxacine (27,8%) : 2 traitements probabilistes (infection pulmonaire et neutropénie), 2 infections à *P. aeruginosa* (urinaire et nodule de perméation) et une urinaire à *E. coli*. 13 prescriptions d'ofloxacine (72,2%) : 3 traitements probabilistes (2 pulmonaires, 1 pyélonéphrite), 6 infections à *E. coli* (2 septicémies, 4 urinaires), 2 à SAMS (1 septicémie, 1 pulmonaire), 1 à *Klebsiella* (septicémie), 2 à *entérocooccus* (septicémie et pulmonaire), 1 à *Proteus mirabilis*, et 2 à *streptococcus* (collection sous phrénique et pulmonaire). 3 mois post audit, 8 patients ont présenté une évolution favorable de leur infection (44,4%), 10 patients étaient décédés (55,5%) parmi lesquels 7 patients en cours de traitement anti-infectieux (38,9%) et 3 patients suite à une évolution de leur cancer (16,7%).

Discussion/conclusion : 2 prescriptions de ciprofloxacine concernaient une infection documentée à pyocyanique. Une troisième non documentée se justifiait par l'état clinique du patient hospitalisé pour une pneumopathie. En revanche pour les 2 dernières indications un avis pharmaceutique aurait pu permettre la prescription d'une autre molécule. Dans cette études les antibiotiques associés aux fluoroquinolones n'apparaissent pas. Ces résultats montrent le bénéfice d'échanges quotidiens entre médecins et pharmaciens.

REACTIONS ALLERGIQUES RETARDEES AU COURS D'UNE CHIMIOOTHERAPIE ANTICANCEREUSE
:
A PROPOS D'UN CAS

D. Parent(1), M. Colombe(1), S. Perin(2), A. Rallet(1), H. Curé(2), J.-B. Rey(1).

(1) Département de Pharmacie, (2) Département d'Oncologie Médicale
Institut Jean-Godinot, 1 Avenue du Général Koenig, 51056 Reims cedex

Introduction : Les réactions d'hypersensibilité font parties des effets secondaires rencontrés au cours de l'administration d'une chimiothérapie anticancéreuse. L'oxaliplatine indiqué dans le cancer colorectal ou l'ondansétron prescrit en prévention des nausées et vomissements chimio-induits peuvent provoquer de telles réactions.

Matériel et méthodes : Nous rapportons le cas d'une patiente de 62 ans traitée pour un adénocarcinome colique qui présenta une légère réaction à type de rash cutané au cours de la 4^{ème} administration d'une chimiothérapie comportant de l'oxaliplatine qui sera suivie par diverses lignes de traitements à base de capecitabine, cetuximab et d'irinotécan. 4 ans plus tard le protocole FOLFOX fut réintroduit associé à l'ondansétron sous couvert d'une prémédication antihistaminique (Prednisolone, polaramine de J-2 à J+3). Les 2 premières cures ont été bien tolérées. Au cours de l'administration suivante d'ondansétron la patiente présenta un urticaire et une dyspnée spastique. La 4^{ème} administration de ce protocole sans ondansétron, fut marquée par l'apparition d'un rash cutané et d'une hypotension au cours de la perfusion d'oxaliplatine. Des tests cutanés à l'ondansétron, l'oxaliplatine et au latex ont été pratiqués et le statut K-ras demandé.

Résultats : Les tests cutanés réalisés après ces réactions se sont montrés positifs pour l'ondansétron en IDR (papule de 15 mm, érythème de 43 mm) ainsi que pour l'oxaliplatine (prick positif à 4 mm avec érythème) et négatifs pour le latex. Le statut K-ras est revenu muté sur la tumeur primitive et différents nodules métastatiques

Discussion/conclusion : Des réactions d'hypersensibilité retardée ont été décrites pour l'oxaliplatine et l'ondansétron. Ces résultats contre-indiquent définitivement la réintroduction de ces 2 principes actifs ainsi que la reprise du cetuximab. Ce cas démontre que l'apparition d'une réaction allergique au cours d'une chimiothérapie anticancéreuse peut survenir après plusieurs cures parfaitement tolérées et peut être provoquée par les traitements cytotoxiques mais également par les soins de support dont les anti-émétiques.

POSTER 67

PREVENTION DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS INDUITS PAR LES CHIMIOETHERAPIES :
ADAPTATION DES RECOMMANDATIONS EXISTANTES A LA PRATIQUE COURANTE

S.Pigneret-Bernard ; F.Divanon

Service de Pharmacie, CLCC François Baclesse, Avenue du Général Harris, 14076 Caen
Cedex 05

Introduction : Les nausées et vomissements induits par les chimiothérapies sont des effets secondaires pouvant altérer la qualité de vie des patients. Leur prévention fait l'objet de recommandations émises par plusieurs sociétés savantes qui ne sont pas toujours applicables à la pratique courante. Notre objectif était d'adapter ces recommandations aux protocoles de chimiothérapie prescrits dans un centre de lutte contre le cancer.

Matériels et méthode : Une équipe multidisciplinaire composée par des oncologues, des pharmaciens et une infirmière a défini des stratégies antiémétiques auxquelles ont été reliés chacun des protocoles de chimiothérapie de l'établissement. Le potentiel émétogène a été défini pour tous les protocoles de chimiothérapie (et non pour une molécule considérée individuellement) à partir des données de la littérature et de l'expérience des cliniciens.

Résultats : Ont été définies 5 stratégies antiémétiques correspondant aux chimiothérapies hautement, moyennement, faiblement, très faiblement et moyennement émétisantes avec du cisplatine. Par rapport aux recommandations des sociétés savantes, la prise en charge des chimiothérapies réalisées sur plusieurs jours a été définie. De même, une adaptation des posologies des antiémétiques et notamment des corticoïdes aux situations cliniques (prémédication, fréquence de la chimiothérapie) a été proposée. 209 protocoles de chimiothérapie ont été identifiés. Certaines associations de molécules dites moyennement émétisantes par les sociétés savantes ont été jugées par le groupe de travail comme hautement émétisantes (exemple de l'association doxorubicine /ifsofamide dans les sarcomes utérins). Par ailleurs, pour des protocoles similaires, le potentiel émétogène peut différer en fonction de l'indication de la chimiothérapie. Ces recommandations ont été validées en commission médicale puis intégrées au logiciel de prescription de l'établissement (CHIMIO®).

Discussion/Conclusion : Cette adaptation des recommandations existantes à la pratique courante par un groupe de travail multidisciplinaire doit permettre d'harmoniser les pratiques de prescriptions des antiémétiques au sein de notre établissement. Cependant, une évaluation du respect de ces nouvelles recommandations doit être réalisée.

MISE EN PLACE DE LA PRISE EN CHARGE DES CHIMIOTHERAPIES A DOMICILE EN REGION CENTRE

Respaud Renaud¹, Bousquet Chloé¹, André Virginie¹, Tournamille Jean-François¹, Antier Daniel¹

¹Service pharmacie – Hôpital Bretonneau – CHRU de Tours 2, bd Tonnellé 37044 Tours cedex 9

Introduction : La prise en charge des chimiothérapies à domicile dans le cadre d'un réseau de cancérologie est une des priorités du plan cancer. L'amélioration de la qualité de vie du patient, mais aussi l'allongement des délais de prise en charge des pathologies cancéreuses en Hôpital de Jour sont des raisons à la mise en place d'une telle mesure. L'objectif de ce travail était de mettre en place le circuit de prise en charge et d'apporter un outil simple, homogène et validé par les instances régionales (ARH, OMÉDIT, URCAM, DRASS) pour permettre l'administration des chimiothérapies à domicile dans la région Centre.

Matériel et méthodes : Ce travail a consisté à explorer toutes les voies possibles de prise en charge (prestataires, HAD, pharmacien d'officine, réseaux territoriaux), à définir le rôle de chaque acteur de santé (médecins, pharmaciens, infirmiers libéraux), à sécuriser le circuit du médicament et à rencontrer les différents acteurs potentiels de ce projet et de définir une voie de prise en charge privilégiée. Pour faciliter cette prise en charge au niveau régional, nous avons également élaboré des documents simplifiés et homogènes décrivant le rôle de chacun, les annexes et les procédures de prise en charge, centralisés et disponibles sur le site internet d'Oncocentre. Le financement et les répercussions par rapport à une prise en charge en hôpital de jour ont été étudiés rétrospectivement et discutés avec les organismes payeurs.

Résultats : Une fois les différentes options étudiées, en concertation avec l'inspection pharmaceutique notamment et en adéquation avec la loi HPST (Rôles du pharmacien d'officine), et au vue de l'impact financier positif généré, la voie de prise en charge coordonnée par les réseaux territoriaux en partenariat avec les pharmaciens d'officine a été privilégiée.

Discussion/conclusion : Afin de tester cette organisation, une phase pilote sera réalisée au CHRU de Tours sur vingt patients traités par Velcade® résidant dans le département d'Indre et Loire. Ceci permettra la validation définitive du dispositif, des acteurs de santé, des procédures et du circuit du médicament, et la validation d'un financement pérenne par les organismes payeurs de la région Centre.

Mécanisme de l'agrégation induite mécaniquement du cetuximab dans deux formulations

A. Lahlou¹, M. Paul¹, B. Blanchet¹, A. Astier^{1,2}

¹ Service de Pharmacie, CHU Henri Mondor AHP et ²UMR CMRS 7054, Faculté de Médecine Paris 12, Créteil.

Objectifs : Le cetuximab est un anticorps très utilisé en cancérologie. Le cetuximab est particulièrement sensible aux stress mécaniques. Ceux-ci peuvent être générés par les opérations classiquement utilisées en préparation centralisée des anticancéreux : agitation, prélèvement par seringue, transport...Récemment, l'ancienne formulation a été remplacée par une nouvelle qui ne requière plus une filtration avant usage pour éliminer les agrégats présents. Nous avons étudié le mécanisme de l'agrégation mécaniquement induite de 2 formulations de cetuximab : l'ancienne formulation : 2 mg/ml dans un tampon phosphate ; nouvelle formulation/ 5 mg/ml dans tampon citrate + polysorbate 80 et glycine (1).

Méthodes : L'agrégation du cetuximab a été étudiée sur une période de 24 h en utilisant une méthodologie de simulation de stress mécanique : agitation en Reactivials® à 700 rpm et 22 °C. Aux intervalles étudiés (0,5, 1, 3, 6, 12 et 24 h), l'agrégation de l'anticorps a été suivie par plusieurs méthodes complémentaires. L'instabilité physique (formation d'agrégats visibles) a été évaluée par turbidimétrie et diffraction dynamique laser. L'instabilité chimique a été testée par spectrométrie UV en dérivée seconde, chromatographie d'exclusion stérique (CE-CLHP), chromatographie ionique en gradient (cation, CEX-CLHP), carte peptidique après hydrolyse à 37°C par trypsinne/endoprotéinase et séparation des peptides générés par CLHP sur C18 en gradient.

Résultats : En fonction de la formulation, le processus d'agrégation suit des cinétiques différentes : bi-exponentielle pour l'ancienne formulation et mono-exponentielle pour la nouvelle. Le pourcentage d'agrégation après 24 heures était d'environ 25 % pour l'ancienne formulation et seulement de 2 % pour la nouvelle correspondant à une amélioration de la stabilité supérieure d'un facteur 10 et démontrant l'effet stabilisateur majeur de l'addition de polysorbate de glycine. Les agrégats sont essentiellement liés à une augmentation de l'exposition de l'anticorps en solution à l'interface liquide/air et sont formés sans altération chimique de la structure. L'augmentation de la stabilité du cetuximab au stress mécanique dans la nouvelle formulation semble liée à la formation d'une forme dimérique non-covalente stable due à la concentration plus élevée en anticorps et à la présence d'agents stabilisants. Cette forme dimère limite la formation d'agrégats de taille sur-micronique devenant visibles.

Conclusion : Le cetuximab est particulièrement sensible aux stress induisant une augmentation des interfaces liquide/gaz. L'amélioration de la résistance aux stress induisant la formation d'agrégats de la nouvelle formulation est cependant limitée à la forme commerciale mais ne peut être étendue aux solutions diluées. Les procédures de manipulation doivent donc limiter au maximum le risque d'exposition aux interfaces liquides/gaz.

1-Lahlou A, et al. Mechanically-induced aggregation of the monoclonal antibody cetuximab. Ann Pharm Fr 2009 ;67(5) : 340-346.

SECURISATION DU CONTROLE DES CHIMIOETHERAPIES : APPROCHE DE LA MAITRISE DU RISQUE DE CONTAMINATION DU PERSONNEL

C. Bazin, M. Paul, A. Astier

Hôpital Henri-Mondor, Service de Pharmacie, 51 Av du Mal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil Cedex

Introduction : Le contrôle systématique des chimiothérapies anticancéreuses étant une activité en fort développement, il convient de protéger le manipulateur au laboratoire de contrôle. Les techniques mises en œuvre doivent garantir une bonne sécurité avec absence de contamination du personnel, des locaux et de l'atmosphère du laboratoire de contrôle. L'automate Multispec® (Microdom®) est présenté comme travaillant entièrement en système clos. Les échantillons sont conditionnés dans des flacons sous vide scellés (Interchim®) à l'intérieur de l'isolateur de la zone de préparation. Le manipulateur, protégé par des gants pour examen, dépose sur l'automate les échantillons qui sont injectés sans prétraitement ni ouverture du flacon. Les effluents sont récupérés dans un bidon clos spécifique à la filière des déchets mutagènes. Nous avons voulu vérifier la sécurisation de ce système.

Matériels et Méthodes : Après observation de souillures de type « mouchetis » à différents endroits de l'automate à l'aide de lampes UV (254 et 365 nm), des prélèvements ont été réalisés à l'aide d'écouvillons stériles imbibés d'eau selon une cartographie permettant d'évaluer la contamination sur différentes zones de l'appareil. Les échantillons ont ensuite été dilués dans de l'eau stérile qsp 3 mL puis analysés par CLHP sur une chaîne Jasco (Pompe PU-980, injecteur AS-1555-10, détecteur UV-975) sur une colonne Nucléosil C18 (Macherey-Nagel) avec un gradient eau/méthanol et détection à 254 nm.

Résultats : Les prélèvements réalisés sur l'automate rapportent une contamination évidente avec un grand nombre de composés, notamment une identification formelle de 5-fluorouracile et de gemcitabine sur 3 échantillons sur 8. Cette contamination est d'autant plus importante que l'on se situe à proximité du site d'injection.

Discussion - Conclusion : En théorie, le circuit de traitement des échantillons est en système clos. Le manipulateur ne reste potentiellement exposé que lors de la fabrication des étalons et des témoins. Une amélioration possible est leur préparation en système clos par un diluteur automatique. Cependant, la contamination à haut niveau de l'ensemble de l'automate n'avait pas été envisagée au préalable. En attendant des améliorations techniques de l'injecteur, nous préconisons un nettoyage quotidien de l'appareil en utilisant des moyens de protection adéquats (gants et masque). L'ajout de capots protecteurs ou d'une hotte aspirante, évitant la formation d'aérosols, sont également à envisager.

METHODOLOGIE DE CHOIX DES ANTICANCEREUX ELIGIBLES POUR UNE CHIMIOTHERAPIE A DOMICILE : EXEMPLE DE L'HAD AP-HP

F. Benizri¹, J. Darse¹, B. Lescoeur¹, M. Brodin¹, P. Prognon², B. Bonan²

¹ Hospitalisation à Domicile AP-HP, 14 rue Vésale 75005 Paris

² Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, 20 rue Leblanc 75015 Paris

Introduction : L'HAD AP-HP a une capacité d'accueil de 820 places réparties sur Paris et la petite couronne. L'activité de chimiothérapie est de l'ordre de 6000 préparations par an. Une démarche d'assurance qualité initiée avec la mise en place d'une préparation centralisée en partenariat avec l'HEGP, a conduit à définir, une méthodologie de choix des anticancéreux éligibles à une chimiothérapie à domicile différente de celle de l'ANAES.

Matériel et méthodes : Le choix des anticancéreux réalisables à domicile s'est appuyé sur 3 spécificités importantes : la stabilité physicochimique, la toxicité des anticancéreux et la durée de perfusion. La stabilité a été évaluée après harmonisation des données de stabilité à partir d'une analyse de la littérature et d'une validation des méthodologies analytiques. A l'exception des diffuseurs portables, l'infirmière doit être présente au domicile du patient pendant toute la durée de perfusion de la chimiothérapie. La durée maximale de perfusion a été définie à 2 heures hors administration des thérapeutiques annexes pour être compatible avec l'organisation des soins. L'évaluation de la toxicité des anticancéreux est basée sur une enquête conduite auprès de 13 spécialistes en onc-hématologie des principaux hôpitaux de l'AP-HP prescrivant pour l'HAD. Les principaux critères d'exclusion étaient les réactions d'hypersensibilité immédiate ainsi que les risques associés à l'extravasation de produits vésicants.

Résultats : 10 anticancéreux ont été définis comme incompatibles à une administration à domicile. Le cisplatine, du fait des contraintes d'hyperhydratation a donc été exclu. Sur l'ensemble des anticorps monoclonaux, seul l'alemtuzumab SC et le trastuzumab ont été conservés. L'asparaginase, pouvant être responsable de réactions d'hypersensibilité importantes et le busulfan, utilisé dans des protocoles de conditionnement de greffe n'ont également pas leur place en HAD. Parmi les autres anticancéreux fortement allergisants, l'oxaliplatine et le paclitaxel n'ont également pas été retenus. Pour des raisons de stabilité, le raltitrexed, nécessitant une préparation extemporanée, et le temsirolimus, stable 6 heures, ne peuvent pas être administrés en HAD. En revanche, l'azacitidine, stable seulement 8h fait l'objet d'un circuit dédié afin d'assurer une préparation, un acheminement et une administration dans les délais. En raison des risques liés à l'extravasation, les antracyclines devront faire l'objet d'une évaluation au cas par cas en concertation avec le médecin prescripteur.

Discussion/conclusion : L'absence de données consensuelles a conduit à définir une méthodologie s'appuyant sur l'analyse et l'avis d'experts acteurs du circuit des chimiothérapies à domicile à l'AP-HP, à la fois sur les données de stabilité physicochimique et sur les critères de toxicité aiguë des anticancéreux. L'analyse des 3 critères a permis de définir un thésaurus d'anticancéreux adapté au circuit de l'HAD qui devra être régulièrement actualisé.

PLACE DE LA PHARMACIE DANS LES ESSAIS DE PHASE I EN CANCEROLOGIE

C Bouquey, L.Begnis, A Bonnet , M Pommier B Lortal

Institut Bergonié ,229 Cours de l'Argonne, 33076 Bordeaux Cedex

Introduction : Le Centre de lutte contre le Cancer de Bordeaux, l'Institut Bergonié, reçoit les patients du grand Sud-ouest. A ce titre, il participe à de nombreux essais cliniques d'oncologie et notamment de nombreuses études de phase I. L'objectif de ces essais est d'évaluer la tolérance et la toxicité d'un nouveau médicament. De ce fait, l'information qui est donnée au malade sur l'incertitude de tout bénéfice, la possibilité d'effets indésirables et leurs risques éventuels prête souvent à confusion. C'est pour cette raison que l'équipe de la pharmacie attachée aux essais a mis en place une rencontre avec le patient au cours de laquelle elle prodigue des conseils.

Matériel et méthodes : Nous avons réalisé des fiches destinées au patient à partir des brochures investigateurs ou des RCP quand il s'agit de médicaments commercialisés. Sur le logiciel de prescription de chimiothérapie CHIMIO nous avons créé les protocoles. Pour une bonne gestion des essais nous utilisons des dossiers informatiques contenant un résumé du protocole, une fiche simplificatrice des procédures de réapprovisionnement, retour etc...et un tableau EXCEL nous permettant de gérer au mieux notre stock (réception, délivrance, balances...)

Résultats : Nous participons aux visites de présélection qui étudient la faisabilité de l'étude et aux réunions de mise en place pluridisciplinaires. A l'issue de ces réunions, nous créons le circuit du médicament. Une fiche patient est établie lui expliquant les modalités de prise, les effets indésirables les plus fréquents et les contre-indications médicamenteuses et alimentaires ;le protocole sur CHIMIO nous permet de réaliser un suivi informatique des prescriptions et d'anticiper les cycles et donc les stocks ; enfin un dossier pharmacie est créé regroupant un résumé du protocole, les modalités de gestion des stocks et un tableau de dispensation pour la traçabilité des produits à l'essai. L'équipe pharmaceutique tente de mettre en place à chaque nouvelle inclusion une rencontre avec les patients afin de répondre à leurs questions, de les rassurer sur leurs traitements et de les sensibiliser à une bonne observance (distribution et réalisation de semainiers ...). A chaque C1J1, nous leur dispensons la fiche « conseils », ces derniers ainsi que l'équipe médicale sont satisfaits de ce nouvel investissement de la pharmacie.

Discussion/conclusion : Tout le travail effectué en amont des premières inclusions réalisé par l'équipe des essais cliniques de la pharmacie permet de faciliter au patient ainsi qu'aux équipes soignantes la prise et la bonne observance du traitement. De plus, de part nos observations, nous intervenons auprès du laboratoire promoteur pour effectuer quelques modifications (réduire le nombre de comprimés ou modifier l'étiquetage) pour améliorer la prise en charge.

ANALYSE DES COÛTS PAR LA METHODE ABC (ACTIVITY BASING COSTING) D'UNE UNITE DE PREPARATION D'ANTICANCEREUX : EXPERIENCE DE L'INSTITUT CURIE

P. Blouin, S. Blondel-Gomes, L. Escalup, M. Courbard

Service de pharmacie de l'hôpital de l'Institut Curie ; 26,rue d'Ulm ; 75248 Paris cedex 05

Introduction : Au cours de l'année 2008, le service de pharmacie de l'Institut Curie a fabriqué 26 000 préparations de médicaments anticancéreux pour l'hôpital de jour et dispensé 9 500 chimiothérapies pour les services d'hospitalisation. La centralisation, même partielle, permet de réaliser des économies sur les principes actifs (PA) par une meilleure gestion des reliquats.

Matériel et méthodes : Notre objectif était de calculer le coût pour chacune des préparations réalisées à l'Institut Curie en tenant compte des coûts du PA, du matériel, du personnel et de l'amortissement des équipements. L'ensemble des coûts est calculé rétrospectivement sur la période de septembre à décembre 2008 sur 8804 préparations grâce à la méthode ABC (activity basing costing). Cette méthode est adaptée pour déterminer le coût propre de chacune des préparations.

Résultats : Notre étude a permis de mettre en évidence une grande variabilité de ces coûts en fonction du type de préparation (seringue, poche, infuseur,...), et de certains paramètres propres à chaque principe actif (prix, quantité fabriquée, stabilité, conditionnement, ...). Les coûts moyens de fabrication s'étalent entre 30 € et 2 970 € pour les différentes préparations. De manière globale, les coûts de fabrication des chimiothérapies se répartissent à 82,8% pour les principes actifs, 12,6% pour la perte médicamenteuse, 2,4% pour le personnel, 1,9% pour le matériel et 0,2 % pour l'amortissement.

Discussion/conclusion : Malgré la centralisation des préparations, la perte médicamenteuse représente la part la plus importante des coûts évitables notamment en raison du coût individuel des médicaments innovants. Cette méthode semble complexe à mettre en place dans le cadre du travail quotidien mais permet de renseigner avec précision les coûts de production, leur formation et de suivre économiquement les évolutions internes en terme d'organisation.

UN THESAURUS REGIONAL DES PROTOCOLES THERAPEUTIQUES INTEROPERABLE AVEC LE DCC.

S.BODDAERT, P.PEUGNET, MC.LANOUE, A.ROULEAU.

OMÉDIT*– Région Centre, 2 boulevard Tonnellé, 37044 TOURS cedex 9

*Observatoire des Médicaments, des Dispositifs Médicaux et des Innovations Thérapeutiques

Introduction : En région Centre, les référentiels cliniques de cancérologie sont élaborés et diffusés par le réseau régional en cancérologie : OncoCentre. Afin de les compléter sur la partie thérapeutique, l'OMÉDIT a pris en charge la rédaction du thésaurus régional des protocoles thérapeutiques de cancérologie. Cette collaboration est liée à la mise en place du Dossier Communicant de Cancérologie régional (DCC).

Matériels et méthodes : La cellule de coordination de l'OMÉDIT a collecté les protocoles utilisés dans les UPCO (Unités de Pharmacie Clinique Oncologique) des établissements de la région, identifié les protocoles communs et spécifiques puis les a confrontés aux référentiels nationaux de bon usage (RBU). Les fiches réalisées précisent l'indication, la reconstitution, l'administration mais également le suivi thérapeutique (traitements et examens associés) et le coût. Le lien avec la CIM 10, permet de les intégrer dans le DCC. La validation des fiches a été réalisée en deux temps : une première validation par la commission technique régionale des anticancéreux de l'OMÉDIT, regroupant pharmaciens et médecins de différents établissements publics et privés, pour analyser les différences de pratiques observées, harmoniser en consensus la préparation et l'administration des anticancéreux injectables ; une deuxième validation est faite par les groupes régionaux d'experts référents par organe d'OncoCentre (médecins et pharmaciens) pour harmoniser la prise en charge globale du patient.

Résultats : 6 établissements ont adressé 155 protocoles (71 en digestif, 30 en ORL, 54 en pneumologie). 57 protocoles ont été retenus pour le thésaurus (32 en digestif, 11 en ORL et 24 en pneumologie). Ils sont conformes aux RBU et significativement utilisés dans l'ensemble des établissements à activité de cancérologie (87% en digestif, 72% en ORL et 96% en pneumologie).

Discussion/conclusion : La conception du thésaurus a permis d'observer les pratiques régionales, et d'harmoniser collectivement et en pluridisciplinarité les principaux protocoles thérapeutiques de cancérologie utilisés en région Centre. L'intégration de ce thésaurus dans le DCC, interopérable avec les systèmes d'information des différents établissements de santé permet de guider les prescripteurs, lors des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) pour le choix et la rédaction des protocoles en respectant le bon usage, de sécuriser et d'optimiser la prise en charge thérapeutique des patients sous chimiothérapie, tout au long de leur parcours de soins.

NOUVELLES STRATEGIES THERAPEUTIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU POUMON.

B.Busser^{1,2}, I.Federspiel¹, C. Rey¹ et A. Hurbin²

1. Pôle Pharmacie, CHU Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble Cedex 09

2. Inserm U823, Equipe 5, Rond point de la chantourne, 38700 La Tronche Cedex 09

Introduction : En France, le cancer du poumon tue près de 30000 patients chaque année. Malgré la prise en charge multidisciplinaire actuelle, le pronostic reste extrêmement sombre avec une survie à 5 ans inférieure à 15%. Les thérapies ciblées comme les inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR-TKI) dont fait partie le gefitinib renforcent l'arsenal thérapeutique disponible pour ces patients, mais font déjà face à des problèmes de résistance très préoccupants. Notre équipe a identifié un nouveau marqueur protéique de résistance au gefitinib, l'amphiréguline (AREG), qui est un facteur de croissance se liant à l'EGFR. Après avoir caractérisé le mécanisme moléculaire de cette résistance, nous proposons de nouvelles stratégies thérapeutiques destinées à contourner la résistance au gefitinib dans le cancer du poumon.

Matériel et méthodes :

- Expériences *in vitro* réalisées sur cellules d'adénocarcinome bronchique humain de la lignée H358 surexprimant l'AREG et résistant donc au gefitinib et de la lignée H322 ne sécrétant pas d'AREG et étant donc sensibles au gefitinib.

- Expériences *in vivo* de xénogreffes tumorales pulmonaires réalisées sur souris immunodéficientes Nude.

Résultats : L'inhibition de l'expression d'AREG rétablit la sensibilité des cellules H358 au gefitinib, et l'ajout d'AREG confère une résistance au gefitinib à la lignée H322. Le mécanisme de résistance au gefitinib fait intervenir l'acétylation de la protéine Ku70, qui conditionne l'activité de la protéine pro-apoptotique BAX. En présence d'AREG, BAX est inactivé et séquestré par Ku70, ce qui l'empêche de déclencher l'apoptose des cellules tumorales traitées par gefitinib. L'injection d'inhibiteurs d'AREG permet de ralentir la croissance tumorale, et augmente la sensibilité au gefitinib *in vivo*. De plus, l'association du gefitinib au vorinostat (inhibiteur d'histone-déacétylases ou HDACi) montre une forte synergie d'action *in vivo* et permet un fort ralentissement de la croissance tumorale chez les animaux traités par ces deux molécules.

Discussion/conclusion : Nos résultats confirment que l'AREG joue un rôle central dans la résistance tumorale au gefitinib. La caractérisation du mécanisme d'action de cette résistance nous a permis de montrer que ce facteur de croissance peut également constituer une cible thérapeutique. De plus, nous avons évalué l'association de deux familles de thérapie ciblées EGFR-TKi et HDACi au sein d'un même protocole de traitement de tumeurs *in vivo*. Pour la première fois une synergie d'action a été montrée, ce qui encourage l'évaluation de cette association au sein de protocoles d'essais cliniques, dans l'espoir de pouvoir améliorer la prise en charge thérapeutique des patients atteints de cancer du poumon.

EVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES (EPP) SUR LE CETUXIMAB AU SEIN DU SERVICE D'ONCOLOGIE DU CHU DE LIMOGES

AL. Lepetit, H. Carpenet, M. Raynaud, M. Matona, A.Cournède, A. Lagarde.
Pharmacie à usage intérieur, CHU Dupuytren, 2 avenue Martin Luther King, 87042 LIMOGES CEDEX

Introduction : Le cétuximab est un anticorps monoclonal indiqué dans les cancers colorectaux métastatiques (CCRM) et plus récemment dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou. Il s'agit d'un médicament onéreux inscrit sur la liste hors GHS. Le contrat de bon usage impose de développer les pratiques pluridisciplinaires et respecter les référentiels. Grâce à une évaluation des pratiques professionnelles (EPP), il est possible de juger la pertinence des prescriptions, de relever les effets indésirables graves et/ou fréquents et de notifier les non conformités (NC) de prescription concernant ce médicament.

Matériel et méthode : Une enquête sur les prescriptions de cétuximab, réalisée par les externes en pharmacie de l'Unité de Préparation des Anticancéreux (UPA) a eu lieu dans le service d'oncologie, pendant 6 mois (mars à août 2009). Une grille d'EPP a été rédigée en s'appuyant sur les référentiels de l'INCa et la fiche de bon usage du cétuximab mise en place au sein de notre établissement. Elle a été validée par les pharmaciens de l'UPA et le chef de service d'oncologie. Les critères d'évaluation étaient le profil de mutation KRAS, l'indication, la localisation du cancer et des métastases, le rythme d'administration, l'association à une chimiothérapie, la posologie, la durée de perfusion, les effets indésirables (réaction à l'injection ou durant l'intercure) et l'efficacité du traitement.

Résultats : 24 patients (20 hommes / 4 femmes) de moyenne d'âge 65 ans [33-84] ont été concernés par une prescription de cétuximab, ce qui représente 130 prescriptions. 100% des patients étaient traités pour une indication du groupe I dont 67% pour un CCRM et 33% pour un cancer ORL. Les statuts KRAS étaient tous de type sauvage dans les CCRM et connus avant la mise en place du traitement. Dans tous les cas, les posologies et les rythmes d'administration ont été respectés. Divers effets indésirables ont pu être répertoriés pendant l'intercure : réactions cutanées (acné au visage et au tronc : 41.7%), asthénie (12.5%), pic fébrile 2 à 3 jours après la cure (8.3%), neutropénie fébrile (8.3%). Des effets indésirables graves sont apparus chez certains patients pendant l'injection : choc anaphylactique (8.3%), bronchospasme (4.2%). La durée moyenne du traitement a été de 11 semaines. Il y a eu, jusqu'à présent, 10 arrêts de traitement : 4 pour échappement, 3 pour cause de décès (indépendants du traitement), et 3 pour toxicité. Une seule non-conformité de prescription a été relevée (0.77% des prescriptions), le cétuximab ayant été validé à une posologie trop élevée (NC arrêtée à la validation pharmaceutique).

Discussion/conclusion : Grâce à une collaboration étroite entre les médecins et les pharmaciens, cette enquête a permis de juger la conformité des prescriptions par rapport au contrat de bon usage. Les résultats de cette évaluation sont à l'heure actuelle satisfaisants (enquête non clôturée) puisque les recommandations nationales d'utilisation sont respectées. Une enquête similaire est prévue avec le bévacizumab.

EVALUATION DU BON USAGE DES ANTICANCEREUX ET ENJEUX FINANCIERS

A.C de Boisgrollier, F. Basuyau, M. Daouphars
Pharmacie, CRLCC Henri Becquerel 76000 ROUEN

Introduction : Depuis 2004, la pharmacie organise une analyse des prescriptions de chimiothérapies reçues pendant une semaine, pour contrôler et vérifier la concordance entre prescription et respect de l'AMM. Suite à la parution de la circulaire relative à la maîtrise de l'évolution des dépenses de produits Hors GHS, l'enquête menée cette année a également évalué l'impact économique d'un déremboursement des prescriptions ne respectant pas les référentiels de bon usage (RBU) des anticancéreux.

Matériel et méthodes : Toutes les ordonnances de chimiothérapies prescrites sur une semaine ont été analysées à l'aide du dossier patient, des libellés d'AMM et des RBU des anticancéreux. Elles ont ainsi pu être classées en différents sous-groupes : essais thérapeutiques, AMM, hors AMM ou PTT (protocole thérapeutique temporaire). Toutes les prescriptions classées « hors AMM », et donc susceptibles de ne plus être remboursées, ont été analysées d'un point de vue financier.

Résultats : Sur une semaine, 56% des 279 prescriptions respectaient l'AMM, 25% étaient hors AMM, 8% relevaient de PTT et, pour 11% d'entre elles, il s'agissait d'essais. Aucune prescription n'était inacceptable. La sensibilisation des prescripteurs aux résultats des enquêtes antérieures, a permis de maintenir le taux de Hors AMM, malgré le durcissement des référentiels. Les protocoles de chimiothérapies ont été choisis en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dans les ¾ des cas. Ce chiffre est de 87% pour les molécules Hors GHS. Parmi les 26 molécules Hors AMM, 12 sont Hors GHS. Le bortézomib est le plus fréquemment mis en cause, étant prescrit en première ligne avant autogreffe, selon les recommandations de l'Intergroupe Francophone du Myélome, en protocole Veldex au lieu de l'associer au melphalan et à la prednisone, selon l'AMM. En 2^{ème} ligne, il est associé à la dexaméthasone alors qu'il devrait être prescrit en monothérapie. Ces seules prescriptions inadaptées de bortézomib représenteraient une perte de près de 12500 euros sur une semaine, représentant 23% de la perte globale, estimée à plus de 54000 euros. Cette dernière somme correspond à 26% des dépenses hebdomadaires en cytotoxiques et est imputable à plus de 99% aux molécules Hors GHS. Cinq autres molécules engendreraient chacune une perte de plus de 4000 euros : Clofarabine (24% des pertes totales), Rituximab (17%), Trastuzumab (13%), Cetuximab (9%) et Bevacizumab (8%). Les ordonnances relevant de PTT sont le plus fréquemment des protocoles de paclitaxel hebdomadaire (39%).

Discussion/conclusion : Les éventuelles sanctions financières de l'Assurance Maladie auraient un impact économique important sur le budget des centres de recours. Afin d'éviter de telles conséquences, il est nécessaire de sensibiliser tous les acteurs de santé et il est légitime de se demander comment seront opérés les contrôles. Que décideront les instances quant au financement de traitements de recours argumentés et décidés par des experts en RCP ?

CHIMIOETHERAPIES DES CANCERS BRONCHIQUES AUX STADES AVANCES (STADES IIIb ET IV) : APPORT ET LIMITES DES NOUVEAUX ANTICANCEREUX ; EXPERIENCE D'UN CENTRE HOSPITALIER

C.Demange¹, A.Millot¹, C.Mansuy², E.Marangoni³ (1 pharmacien, 2 médecin DIM, 3 Pneumologue)
Centre Hospitalier BP 77246 88187 Saint-Dié des Vosges Cedex

INTRODUCTION

Avec 27000 décès annuels, les cancers bronchiques représentent la première cause de mortalité par cancer en France. L'absence de dépistage explique un diagnostic à un stade avancé non réséquable (stade IIIb et IV) dans 70% des cas et une médiane de survie de 4 à 6 mois sans traitement. Aussi nous avons voulu vérifier si l'avènement de nouveaux traitements, modifiait les conditions des chimiothérapies palliatives au regard d'une précédente enquête réalisée en 2000 [1].

MATERIELS ET METHODES

Enquête rétrospective à partir des dossiers des patients décédés en 2008. Pour chaque patient décédé ont été enregistrés : le sexe, l'âge du décès, la nature du cancer (non à petites cellules CBNPC ou à petite cellules CBPC) et le stade du diagnostic, les protocoles de première et seconde ligne, leur nombre et les motifs de changement, les délais entre le diagnostic et le décès ainsi qu'entre la dernière cure et le décès.

RESULTATS

Sur les dix patients décédés (8 hommes, 2 femmes), 7 avaient un cancer diagnostiqué à un stade avancé IIIb (2 cas) et IV (5 cas) se répartissant en CBNPC (4 cas) et CBPC (3 cas).

Le protocole de 1^{ère} ligne associait le carboplatine à un taxane (CBNPC) et le cisplatine à l'étoposide (CBPC). Quatre patients ont eu recours à des protocoles de seconde ligne pour échappement par erlotinib, pemetrexed, gemcitabine (CBNPC) et topotécan (CBPC). Trois patients n'ont pas bénéficié de traitement de 2^{ème} ligne.

En 2000, on enregistrait 17 décès (14 hommes, 3 femmes) diagnostiqués à un stade avancé IIIb (5cas) et IV (12 cas) se répartissant en CBNPC (14 cas) et CBPC (3 cas). Dans les CBNPC le protocole de 1^{ère} ligne associait le plus souvent un sel de platine à la navelbine (8 cas) ou aux taxanes (3 cas). Seulement 7 patients sur 17 avaient bénéficié d'un traitement de 2^{ème} ligne.

	2000		2008	
	Nb patients	Nb CBNPC	Nb patients	Nb CBNPC
Patients total / CBNPC	17	14	7	4
Moyenne âge décès(années)	60.8	61	58.9	56.5
Délai médian diagnostic/décès (mois)	4	4.5	7	6.5
Délai médian dernière cure/décès (jours)	12	11.5	23	23.5

DISCUSSION/CONCLUSION

D'avantage de patients ont bénéficié de traitement de 2^{ème} ligne en 2008. L'effectif trop faible de notre étude ne permet pas de conclure sur l'apport des nouvelles molécules en matière de survie. Celle-ci reste très faible dans notre expérience au regard des études cliniques donnant lieu à l'AMM de ces molécules.

De gros progrès restent à accomplir dans le traitement des cancers bronchiques à un stade avancé. L'apport des taxanes et des traitements de 2^{ème} ligne reste modeste.

[1] Demange C., Thiébaux I. Limites de la chimiothérapie palliative, application aux cancers bronchiques. Point de vue de pharmaciens hospitaliers. Bull cancer 2003 ; 90.284-8

LE YONDELIS® DE L'ÉVALUATION A LA PRATIQUE : ANALYSE RETROSPECTIVE SUR UNE COHORTE DE 34 PATIENTS TRAITES PAR TRABECTEDINE DE 2001 à 2009

C. Giard, L. Escalup, A. Hurgon,
Institut Curie, service pharmacie, 26 rue d'ulm, 75005 Paris

Introduction : Dans les stades évolués de sarcomes des tissus mous et après l'utilisation des agents alkylants, l'arsenal thérapeutique est mince. Le Yondelis®, nouvel agent cytotoxique alkylant est un alcaloïde d'origine marine dont la substance active est la trabectedine (térahydro-isoquinoline). Il s'agit d'un traitement de seconde ligne après échec ou contre indication des anthracyclines et de l'ifosfamide (AMM 2007). Compte tenu du statut de médicament orphelin accordé par l'EMA en 2001 et du refus d'AMM en 2003, il est intéressant dans ce contexte particulier d'étudier les prescriptions établies à l'Institut Curie, centre de référence ayant massivement prescrit en ATU.

Matériel et méthodes : L'analyse concerne 34 patients traités par Yondelis® de décembre 2001 à janvier 2009, à l'Institut Curie, dont 14 patients sous ATU et 20 patients sous AMM. Les caractéristiques démographiques de la population sont les suivantes: l'âge moyen est de 48.4 ans (13 à 76 ans) et 56% des patients sont des femmes. Le pourcentage de patients présentant un léiomyosarcome est de 38%, un liposarcome de 12% et un synovialosarcome de 15%. Tous les patients ont reçu une chimiothérapie avant la première cure de Yondelis® (excepté un patient), avec une médiane de 2.8 lignes de chimiothérapie (3.85 sous ATU et 2.1 sous AMM). Ces chimiothérapies étaient à base de doxorubicine à 91% et d'ifosfamide à 88% ; l'association des deux se retrouvait dans 58 % des cas. Les patients sont à un stade avancé (88% métastatiques, avec 76% de métastases pulmonaires). Le nombre moyen de cures par patient est de 3 et 62 % des cures ont été administrées à pleine dose. Au moment de notre analyse 10 patients sont encore en vie et 5 sont encore sous traitement par Yondelis®.

Résultats : Sur notre population globale le TTP est de 1.9 mois, le PFS à 3 mois de 29.4% et la médiane de survie de 8 mois. Les réponses entre les patients sous ATU et AMM sont différentes, mais les toxicités sont globalement identiques : toxicités hématologiques 43.3% et hépatiques 30%. Nos résultats se rapprochent des résultats de l'étude Yovine en terme de PFS et de TTP avec une médiane de survie qui est plus faible sachant que 25 % des patients sont encore sous traitement. On note un taux identique des toxicités de grade 3 à 4, entre notre étude rétrospective et celle de Garcia, ce qui souligne l'action bénéfique des corticoïdes.

Discussion/conclusion : C'est une analyse rétrospective, avec des biais inévitables. Les évaluations des réponses au traitement et des toxicités sont déclaratives dans les comptes rendus, ne s'effectuent pas mensuellement, ni avec une mesure et cotation exacte de la masse tumorale. Cette analyse rétrospective, montre la différence entre le traitement sous ATU et l'AMM, mais souligne également des résultats comparables aux études clefs du Yondelis®. La molécule est encore en cours de développement et son statut de remboursement n'est pas encore établi. Des centres de références ont été désignés par l'INCA et une prochaine extension d'AMM devra voir le jour dans le cancer de l'ovaire.

LE PAD EN PREMIERE LIGNE DANS LE TRAITEMENT DU MYELOME MULTIPLE : SUIVI A LONG TERME DES PATIENTS.

⁽¹⁾B. Hébert, ⁽²⁾M. Macro, ⁽²⁾S.Cheze, ⁽¹⁾C. Ollivier

⁽¹⁾Service Pharmacie, ⁽²⁾Service Hématologie Clinique, CHU Clémenceau, Avenue Georges Clémenceau, 14000 CAEN

Introduction : Devant les premiers résultats publiés par Oakervee *et al* après utilisation du PAD (Velcade-Doxorubicine-Dexaméthasone) en première ligne de myélome, 15 patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué entre février 2006 et septembre 2007 ont été traité par PAD en traitement d'induction avant autogreffe dans le service d'hématologie (étude pilote).

Matériel et méthodes : Le suivi des patients a été fait entre février 2006 et avril 2009, avec mesure du taux de réponse globale (TRG) après traitement d'induction, et après autogreffe (la réponse est évaluée selon les critères de Durie *et al* -*International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma*, 2006). La durée médiane de survie sans progression et le délai médian avant instauration d'un nouveau traitement ont été mesurés. La faisabilité du recueil de cellules souches et la toxicité neurologique du traitement ont été évaluées.

Résultats : Tous les patients ont reçu 3 (n=8) ou 4 (n=7) cycles de PAD. Après induction, 11 patients sont en réponse partielle (RP), 3 en très bonne réponse partielle (TBRP) et 1 patient reste en maladie stable. Le TRG est de 93%. Sur les 14 patients répondeurs, 13 sont autogreffés après conditionnement par Melphalan, seul 1 patient était en échec de mobilisation des cellules souches.

En avril 2009 (médiane de suivi de 22 mois), l'évaluation à 12 mois pour les 13 patients autogreffés donne un taux de réponse globale de 76,9% : réponse complète -RC- : n=3, TBRP : n=7, décès : n=2, et un patient est en RP après autogreffe puis allogreffe.

L'analyse des courbes de Kaplan-Meier révèle que la médiane de survie globale n'est pas atteinte, et le taux de survie globale est de 100% à 1an et de 87% à 2ans. La durée médiane de survie sans progression est de 20 mois, et le délai médian avant instauration d'un nouveau traitement de 28 mois. Le PAD ne semble pas avoir d'impact sur le recueil des cellules souches, réalisé chez 93% des patients. Enfin, tous les patients ont achevé leur traitement d'induction, malgré 2 cas de neuropathie périphérique de grade II.

Discussion/conclusion : Du fait de l'absence de randomisation et du faible nombre de patients, aucune conclusion formelle quant à l'efficacité du PAD ne peut être établie. Le taux de réponse globale après induction est supérieur à celui obtenu avec le VAD (65% - Harousseau 2008) et reste similaire à celui obtenu avec le Veldex (82%-Harousseau 2008) et le PAD de l'équipe d'Oakervee (95%- Popat 2008), mais le taux de réponse \geq TBRP, inférieur dans notre étude (20% de TBRP et pas de RC, vs 45% de réponse \geq TBRP pour le PAD d'Oakervee, et 39% de réponse \geq TBRP pour le Veldex), a fait abandonner l'utilisation du PAD dans le service d'Hématologie.

AUDIT DES REUNIONS DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRES : TRACABILITE, EXHAUSTIVITE ET CONFORMITE AUX REFERENTIELS DE BON USAGE

M. Hellot-Guersing⁽¹⁾, S.Coursier⁽¹⁾, F. Chatillon⁽¹⁾, E. Berthonnaud⁽²⁾, H. Bontemps⁽¹⁾

⁽¹⁾ Pharmacie, ⁽²⁾ Département de l'Information Médicale, CH Villefranche / Saône, BP.436 Villefranche Cedex

Introduction : En 2009, dans le cadre du contrat de bon usage, un audit ciblé sur les réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP) s'intégrant dans une démarche d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) a été réalisé. L'objectif de cette étude était d'évaluer la traçabilité des RCP ainsi que leur contenu dans les dossiers patients informatisés. **Matériel et méthode :** Les patients inclus dans cette étude étaient ceux pour lesquels la pharmacie avait délivré au moins une molécule onéreuse dans le cadre d'un protocole de chimiothérapie anticancéreuse du 1^{er} janvier au 30 juin 2009. Pour chaque patient, le nombre de lignes de chimiothérapie a été recherché ainsi que le compte rendu de RCP. Le protocole de chimiothérapie prévu dans chaque compte rendu de RCP a été relevé puis comparé au protocole effectivement prescrit par le médecin. Et enfin, la concordance entre le protocole prescrit et les recommandations régionales et nationales a été recherchée. Ces données ont été saisies puis analysées à l'aide du logiciel Epi-Info. **Résultats :** Notre étude a porté sur 140 patients répartis comme suit : 39.3% de pneumologie, 26.4% de gastro-entérologie, 22.9% de rhumatologie et 11.4% de gynécologie. Cent onze comptes-rendus de RCP (50.5%) sur 220 situations qui en nécessitaient un (= instauration de traitement ou changement de ligne) ont été identifiés dans les dossiers informatisés. Le tableau ci-dessous présente le nombre (et le pourcentage) de patients ayant un compte rendu de RCP informatisé selon le rang de la ligne de chimiothérapie.

	Pneumologie	Gastro-entérologie	Rhumatologie	Gynécologie	TOTAL
1^{ère} Ligne	37 (67.3%)	23 (62.2%)	22 (68.8%)	5 (31.3%)	87 (62.1%)
2^{ème} Ligne	7 (24.1%)	3 (37.5%)	1 (16.7%)	2 (25.0%)	13 (25.5%)
3^{ème} Ligne	1 (7.7%)	2 (50.0%)	2 (100.0%)	1 (50.0%)	6 (28.6%)
4 et 5^{ème} Ligne	1 (33.3%)	3 (100.0%)	/	1 (50.0%)	5 (62.5%)

De plus, seuls 71 patients sur 140 (50.7%) possédaient, dans leur dossier informatisé, le compte rendu de RCP lors de l'instauration du traitement, ainsi que ceux pour tous les changements de ligne. Le protocole prévu par la RCP et celui effectivement prescrit étaient semblables dans 104 cas sur 111 (93.7%). Et enfin, dans 8 cas sur 111 (7.2%), le protocole prescrit ne correspondait pas aux référentiels.

Discussion/Conclusion : Le passage des dossiers en RCP au moment de l'instauration (62.1%) ou lors des changements de lignes (30.0%) n'est pas assez fréquent. Seule la moitié des patients bénéficient du passage de leur dossier de manière systématique. L'analyse par service laisse apparaître une tendance propre à chacun d'eux comme par exemple un pourcentage important de passage en RCP des dossiers de pneumologie en 1^{ère} ligne, puis un pourcentage très faible à partir de la 2^{ème} ligne. Ces résultats permettent ainsi de proposer des actions d'amélioration précises et ciblées pour chaque service.

HARMONISATION ET OPTIMISATION DE LA VALIDATION PHARMACEUTIQUE DES PRESCRIPTIONS DE CHIMIOThÉRAPIES ANTICANCÉREUSES : EXPERIENCE DU CENTRE HOSPITALIER SAINT JOSEPH-SAINT LUC A LYON.

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

Introduction : Notre équipe pharmaceutique, composée de 3 pharmaciens (Ph), 2 internes (Int), et 3 étudiants de 5^{ème} année (5AHU), a organisé le fonctionnement de son unité de reconstitution centralisée des chimiothérapies (URCC) de telle manière à ce que chaque prescription soit prise en charge par un binôme (Ph/Int, Ph/5AHU ou Int/5AHU). Cette organisation nécessite une bonne reproductibilité dans l'analyse et la validation des prescriptions de chimiothérapie afin de garantir une qualité constante de cette prise en charge. L'objectif de ce travail était la mise en place d'un outil d'aide à la validation des prescriptions de chimiothérapies anticancéreuses dans le but d'harmoniser et d'optimiser les pratiques pharmaceutiques. **Matériel et méthodes :** Dans un premier temps, afin de concevoir l'outil, ses caractéristiques principales ont été listées. Celui-ci, sous forme de tableau, devait prendre en compte : le nom des principes actifs, les doses théoriques, les doses maximales cumulables, les solvants de dilution, les paramètres biologiques indispensables à vérifier pour chaque molécule, les effets indésirables décrits, les adaptations de posologie, les précautions d'emploi pratiques, et les interactions médicamenteuses. Puis ces données ont été recherchées dans la littérature. Les sources d'informations utilisées étaient le Vidal 2009, la base Thériaque, les Dossiers du CNHIM 2008, le « Guide des interactions Prescrire » 2009, l'ouvrage « Pharmacie Clinique et Thérapeutique » 3^{ème} Ed., les référentiels de bon usage nationaux et interrégionaux. **Résultats :** La confrontation des données recueillies a aboutie à la rédaction d'un « Mini-Guide » pour chaque protocole de chimiothérapie, soit 11 en oncologie digestive et 21 en oncologie thoracique. Ceux-ci ont été intégrés comme étape incontournable dans le processus de validation des prescriptions de chimiothérapie en parallèle à l'historique médicamenteux et l'analyse des données cliniques et biologiques du patient déjà réalisés en routine. Ils ont ainsi participé à l'amélioration de la pertinence des interventions pharmaceutiques (ex : rappel de recherche systématique de protéinurie lors de prescription de bévacizumab). De plus, leur utilisation a été étendue aux réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) pour lesquelles le pharmacien est sollicité dans son rôle de spécialiste du médicament. Ils ont, de part l'ergonomie de leur présentation ainsi que par leur facilité et leur rapidité d'utilisation, permis d'émettre des avis pharmaceutiques pragmatiques concernant notamment des adaptations de posologie et des précautions d'emploi. **Discussion/conclusion :** L'intégration de ces « Mini-Guides » dans le processus de validation des prescriptions de chimiothérapie a permis à l'équipe pharmaceutique d'harmoniser ses pratiques grâce à un support unique d'information qui garanti une analyse exhaustive des prescriptions. Enfin, ces « Mini-Guides » ont été présentés aux équipes médicales qui, séduites par l'outil, ont demandé récemment d'avoir accès à ces documents comme aide à la prescription des chimiothérapies anticancéreuses.

IMPACT DE LA STANDARDISATION DES DOSES D'ANTICORPS MONOCLONAUX

O. Kaatz, C. Lemarignier - Nueffer, M. Ancel, D. Roncalez
Pôle Pharmacie-stérilisation, Hôpitaux Civils, 68024 COLMAR Cedex

Lors de l'organisation de la prise en charge de la préparation des anticorps monoclonaux (Ac M) par l'unité de préparation centralisée des cytotoxiques (UPCC), il a été décidé d'arrondir les doses à préparer selon le concept de « dose banding ». Cette décision a été motivée par le fait que les médecins prescrivaient en arrondissant les doses au flaconnage près et par notre volonté de réduire le nombre de dosages préparés, afin de faciliter la gestion des traitements non administrés. Un arrondi de dose a été défini pour chaque Ac M^[1]. Il nous a donc semblé intéressant d'évaluer l'impact de la standardisation des doses sur l'activité de production.

Un recueil rétrospectif concernant l'ensemble des Ac M préparés sur une période de 5 mois (du 30/03/2009 au 28/08/2009) a été réalisé. Les données recueillies concernaient la date de préparation et la dose arrondie préparée. Les 4 Ac M préparés par l'UPCC sont le bevacizumab (B) (arrondi à 25mg près), le cetuximab (C) (arrondi à 50mg près), le panitumumab (P) (arrondi à 20mg près) et le trastuzumab (T) (arrondi à 42mg près).

Durant la période étudiée, 602 préparations d'Ac M ont été réalisées par l'UPCC. Une moyenne de 5,7 Ac M ont été préparés par jour. Quinze préparations (2,5%) n'ont pas été ajustées au bon arrondi lors de la 1^{ère} validation pharmaceutique. Deux cent dix sept préparations (36%) de B ont été réalisées en 28 dosages différents. Plus de la moitié ont été réalisées à partir de 6 dosages différents (250, 350, 375, 400, 500 et 600mg). Quinze dosages (250, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 500, 525, 575, 600, 650, 700, 750 et 925mg) ont permis de réaliser plus de 80% des préparations. Cent quatre vingt un préparations (31,7%) pour le C ont été réalisés en 13 dosages. Six dosages (400, 450, 500, 850, 900, 1000mg) ont permis de réaliser près de 80% des préparations. Cent quatre vingt préparations (31,6%) ont été préparées pour le T en 12 dosages différents. Près de la moitié des préparations de T ont été réalisées à partir de 2 dosages (294 et 420 mg). Quatre dosages (294, 336, 378 et 420 mg) ont permis de réaliser près de 80% des préparations. Seul un patient a été traité par le P ; 4 préparations (0,6%) d'un seul dosage ont été réalisées. Deux retours (0,3%) pour non administration ont été enregistrés durant cette période. Une préparation a pu être recyclée (1535€).

La standardisation des doses a permis de diminuer de manière importante le nombre de dosages différents préparé par l'UPCC. Une réflexion est en cours afin d'étendre cette démarche aux cytotoxiques, sous la réserve d'automatisation des arrondis. Par ailleurs, un projet d'anticipation de la préparation des dosages d'Ac M les plus fréquents est à l'étude.

[1] KAATZ O, LEMARIGNIER C, ANCEL M, RONCALEZ D. Une expérience de standardisation de dose : application aux anticorps monoclonaux. Gerpac ; 2009.

C. Lemarignier-Nueffer¹, K. Demesmay¹, C. Essner², O. Kaatz¹, D. Roncalez¹

1.Pôle Pharmacie, 2. Centre de Coordination en Cancérologie - Hôpitaux Civils de Colmar - 68024 Colmar Cedex.

L'amélioration de la survie des patients atteints de cancer a transformé la pathologie cancéreuse en maladie chronique. La mise à disposition de traitements à visée anticancéreuse *per os* permet d'améliorer la qualité de vie des patients. Cependant la prise en charge ambulatoire est source d'inquiétude pour les patients et est à l'origine d'un risque iatrogène. La sécurisation du retour à domicile des patients passe par l'éducation du patient à la gestion de son traitement et de ses effets indésirables. Afin d'élaborer un programme d'éducation thérapeutique (ET) adapté aux besoins des patients pris en charge en ambulatoire, il nous a semblé nécessaire d'identifier la nature des molécules prescrites, les pathologies traitées, les caractéristiques des patients ainsi que les prescripteurs.

Une enquête prospective concernant l'ensemble des prescriptions de traitements *per os* à visée anticancéreuse a été réalisée sur une période de 8 semaines. Les données ont été recueillies par les médecins au moment des consultations et concernaient : l'âge et le sexe du patient, l'identité et le service du prescripteur, la spécialité prescrite ainsi que l'indication. La notion d'initiation ou de poursuite de traitement était également renseignée.

Durant la période étudiée, 249 patients (sexe ratio : 0,25) d'âge moyen 64,9 ans [33-101] ont bénéficié de la prescription d'un traitement *per os* à visée anticancéreuse. Ces prescriptions ont été réalisées par 12 médecins de 6 services différents. Il s'agissait dans la majorité des cas d'hormonothérapie (59%). Les cytotoxiques et les thérapeutiques ciblées représentaient respectivement 25% et 8% des prescriptions. Quarante-cinq patients (sexe ratio : 1,2) d'âge moyen 63,7 ans [33-89] ont bénéficié d'un traitement cytotoxique ou ciblé *per os*. Douze spécialités ont été prescrites. Il s'agissait principalement de Xeloda[®] (38%), Témodal[®] (30%) et Tarceva[®] (16%). Ces traitements étaient notamment prescrits pour des cancers digestifs (32%), neurologiques (31%), thoraciques (13%) et du sein (11%). Les initiations de traitement représentaient 16,5% des prescriptions.

Le nombre moyen de prescription par semaine était de 12,1 [5-21]. La répartition des patients en fonction du jour de la semaine était hétérogène. Plus de la moitié des prescriptions ont été réalisées le mardi et le mercredi.

La prescription d'anticancéreux *per os* est très hétérogène, les indications et les molécules prescrites nombreuses et variées. Nos moyens actuels ne nous permettent pas de satisfaire l'ensemble des besoins en terme d'ET. Un groupe de travail pluridisciplinaire est en cours de constitution. Son premier objectif sera de prioriser les actions d'ET en sélectionnant les patients pouvant en bénéficier en fonction, pour chaque type de traitement, du risque iatrogène potentiel et/ou de l'impact attendu d'une action d'éducation.

ONCO-HEMATOLOGIE PEDIATRIQUE : OPTIMISATION ET SECURISATION DE L'ADMINISTRATION DES ANTICANCEREUX

G. Marliot, V. Moinard, C. Delette
Pharmacie, Centre Hospitalier Victor Provo, Roubaix

Introduction : En onco-hématologie pédiatrique, les volumes injectés d'anticancéreux étant très faibles, de nombreuses préparations (notamment les vinca-alcaloïdes) étaient réalisées en seringues permettant une administration totale de la dose. Or, en mai 2007, l'AFSSaPS a émis des recommandations quant à leur préparation ; à savoir de les diluer dans des poches de faible volume. Ceci pose la problématique de l'administration incomplète de la dose liée au volume mort de la tubulure de perfusion.

Matériel et méthodes : La majorité de nos protocoles de Pédiatrie ne comportant qu'une seule poche d'un volume final de 20ml, nous avons cherché, dans les dispositifs d'administration d'anticancéreux, la solution la plus adaptée à nos pratiques. Nous avons confronté les 2 grands systèmes existants : « arbres » et « Y » et nous avons retenu le second concept dont nous avons testé les 2 modèles actuellement commercialisés : Duoperf^o (Macopharma) et PCHIMX^o (Doran International). Enfin nous les avons comparé à la perfusion par pompe via les tubulures Lifecare 5000 (Hospira).

Résultats : Nous avons évincé le système « arbre » dont le coût était trop élevé sachant que nous n'utiliserions pas toutes les voies proposées. Le système en Y a semblé le plus adéquat : 1 voie pour l'anticancéreux et 1 voie de rinçage. Les avis globaux du Duoperf^o et du PCHIMX^o étant respectivement de 8,2/10 et 8,5/10, les 2 systèmes nous ont paru globalement équivalents. Nous avons constaté, dans les 2 cas, une perte d'anticancéreux au niveau du dispositif malgré le rinçage. Pour le Duoperf^o, cette perte est difficile à quantifier en raison de la dilution post-rinçage. Pour le PCHIMX^o, elle correspond à la branche non rincée du Y soit environ 1,4ml (7% de notre volume initial). Les tests effectués par pompe via des tubulures Lifecare 5000 ont montré un rinçage intégral de la ligne grâce à une seconde voie présente sur la tubulure. Les manipulations par pompe ont, quant à elles, été jugées comme simplifiées et sécurisées.

Discussion/Conclusion : Les essais du Duoperf^o et du PCHIMX^o ont démontré une perte d'anticancéreux dans le dispositif en amont ou en aval du rinçage. Dans le cas d'une poche de grand volume cela paraît négligeable mais aux vues de nos pratiques, cela l'est beaucoup moins. Nous avons donc opté pour le choix de la perfusion par pompe avec une tubulure acceptant une deuxième voie et permettant ainsi un rinçage intégral de la ligne de perfusion. Cette option reste plus onéreuse, mais à l'heure actuelle elle semble la plus adaptée à nos pratiques et permet une administration sécurisée et totale de la dose. Cette réflexion s'est basée sur les exigences de la Pédiatrie ; dans un service d'oncologie ou hématologie adulte, notre choix serait à reconsidérer.

M. Nouvel, G. Galy, S. De Sobarnitsky, S. Hedoux, P. Cassier, C. Lombard-Bohas, C. Pivot

Unité de Préparation Centralisée Pharmaceutique, Hôpital Edouard, 5 place d'Arsonval – 69437 LYON Cedex 03

Introduction : Le cetuximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). Ce récepteur est surexprimé à la surface des cellules cancéreuses notamment dans les cancers colorectaux métastatiques (CCRM) et les cancers localement avancés de la tête et du cou.

Le cetuximab est financé en sus des Groupes Homogènes de Séjour (GHS). Des référentiels de bon usage ont été publiés en décembre 2008 avec une mise à jour en mai 2009. Ceux-ci comportent trois groupes. Le groupe I regroupe les CCRM avec un statut Kras sauvage (AMM). Le groupe II regroupe les CCRM avec un statut Kras inconnu en association avec l'irinotecan (PTT). Le groupe III regroupe les situations non acceptables. L'objectif de ce travail est de réaliser un audit clinique afin d'évaluer l'adéquation entre prescription et référentiels

Matériel et méthodes : Le recueil des données a été réalisé de manière rétrospective du 1^{er} juin au 1^{er} août 2009 à l'aide d'un logiciel de prescription des chimiothérapies (ASCLEPIOS®) et des dossiers patients informatisés (DPI). L'audit concerne les prescriptions de cetuximab sur la période du 01/09/2004 au 01/07/2009. Les items renseignés sont : les indications et leurs classifications, le stade de la maladie, le statut Kras, les associations de chimiothérapies et le respect des schémas d'administration.

Résultats : L'étude a inclus 37 patients. La majorité des prescriptions de cetuximab dans les CCRM appartient au groupe I (65% des cas). Le reste des prescriptions appartient au groupe II (35%). Le schéma d'administration hebdomadaire est privilégié (63%). La recherche du statut Kras a été réalisée dans 65% des cas. La dose de charge a été respectée dans 84% des prescriptions et les intercures l'ont été dans 84% des cas.

Discussion/conclusion : L'ensemble des prescriptions respecte le référentiel de bon usage du médicament: les indications correspondent à celles de l'AMM (groupe I) ou du PTT (groupe II). La recherche systématique du statut Kras n'a été effectuée qu'à partir de la parution du nouveau référentiel en décembre 2008. Aussi les 35% de dossiers sans recherche du statut Kras correspondent aux patients ayant été traités avant la parution de ces nouveaux référentiels. Dans 16% des cas la dose de charge (400mg/m²) n'a pas été respectée, mais elle est à chaque fois associée à un schéma thérapeutique J1/J15 avec une dose de 500mg/m² de cetuximab. Le non respect de l'intercure est majoritairement dû à une toxicité cutanée trop importante. Cet audit centré sur la prescription de cetuximab démontre le respect des référentiels sur notre établissement au cours de la période étudiée. Les médecins prescripteurs ont changé leur pratique suivant ainsi l'évolution des référentiels. Ce résultat était attendu au vu de nos pratiques d'analyse pharmaceutique des prescriptions de chimiothérapie. Concernant les indications et leur classification, une intégration de ces données dans notre logiciel de prescription pourrait permettre un recueil prospectif de celles-ci.

GENOTYPAGE PAR COURBE DE FUSION HAUTE RESOLUTION DE SONDE NON MARQUEE – APPLICATION A LA PHARMACOGENETIQUE : EXEMPLE DU POLYMORPHISME ABCG2 c.421C>A (p.Q141K)

L. Philibert, S. Poujol, F. Pinguet

Laboratoire d'oncopharmacologie. CRLCC Val d'Aurelle – Paul Lamarque. Parc Euromédecine. 208,Rue des Apothicaires 34298 MONTPELLIER cedex 5

Introduction : La détection de SNP (single nucleotide polymorphism) est un enjeu important pour l'individualisation des traitements, en particulier en oncologie. La technologie d'analyse de courbe de fusion haute résolution (HRMA) apporte une avancée technologique pour l'application clinique du génotypage de SNP. Une étape de conception rigoureuse des primers et de la sonde non marquée est un pré-requis. Cette méthode de détection impose, par ailleurs, la réalisation d'une PCR asymétrique afin que le brin synthétisé en excès puisse s'hybrider avec la sonde non marquée. Le polymorphisme de l'exon 5 du gène ABCG2 pQ141K (c.421C>A) a été choisi comme exemple car il module l'activité du transporteur de médicament et présente un intérêt en oncopharmacologie.

Matériel et méthodes : Les primers sont conçus avec le logiciel primer3. La sonde non marquée est conçue et validée in silico grâce au logiciel POLAND.

L'ADN témoin pour le variant ABCG2 c.421C>A est extrait de la lignée cellulaire HCT116 qui est hétérozygote pour ce SNP. L'analyse est réalisée sur un appareil de PCR en temps réel LightCycler® 480 (Roche applied sciences). Il est nécessaire d'utiliser un intercalant fluorescent saturant comme le ResoLight®(Roche applied sciences) pour mettre en évidence les deux profils de fusion correspondant respectivement à l'appariement complet des bases et au mésappariement. Par la suite, une cohorte de 40 patients a été étudiée.

Résultats : La distinction des deux allèles est facile, rapide et reproductible, grâce à la variation de température de fusion de la sonde lors de la présence du mésappariement. L'analyse de 40 patients a été réalisée en 1h45 et a permis de mettre en évidence un patient hétérozygote pour le SNP c.421C>A du gène ABCG2.

Discussion/conclusion : Cette méthode qualifiée de « one tube » minimise les manipulations et réduit le temps expérimental pour obtenir le génotype. Il faut très schématiquement préparer seulement un mélange de PCR, réaliser l'amplification qui est suivi par une courbe de fusion dans le même tube. L'analyse informatique est immédiate et permet de grouper les différents patients au sein des différents génotypes. Le débit analytique (plaque 96 puits) est accru. Le coût est semblable à une analyse réalisée par les méthodes classiques (PCR-RFLP, ARMS).

PILOTE : OUTIL DE TRACABILITE COMPLET D'UNE UNITE DE PREPARATION DE CHIMIO-THERAPIES ANTICANCEREUSES. DEVELOPPEMENT ET PLUS VALUE PHARMACEUTIQUE

JF Tournamille⁽¹⁾, C. Bousquet⁽¹⁾, R. Respaud⁽¹⁾, V. André⁽¹⁾, P. Jaulin⁽²⁾, C. Steffen⁽³⁾, Y. Kergosien⁽³⁾, JC. Billaut⁽³⁾, B. Laurence⁽⁴⁾, D. Antier⁽¹⁾ –

⁽¹⁾UBCO- Pharmacie Bretonneau – CHRU Tours, 2 Bd tonnelle, 37 044 Tours cedex 09, ⁽²⁾DFSI, CHRU Tours,

⁽³⁾Ecole Polytechnique de l'Université de Tours – 64, Avenue J Portalis – 37 200 TOURS, ⁽⁴⁾Eticsys – 2 bis rue du petit Bois, 37 550 Saint-Avertin

Introduction : L'Unité de Biopharmacie Clinique Oncologique de l'Hôpital Bretonneau (CHRU Tours) réalise 25 000 préparations/an dans le respect des bonnes pratiques de préparation. Cette unité certifiée en 2007 a développé avec l'école polytechnique le logiciel "Pilote" permettant d'enregistrer toutes les opérations garantissant une traçabilité totale de la validation pharmaceutique à la réception dans le service de soin.

Matériel et méthodes : Après la rédaction du cahier des charges, le développement prévoyait trois grandes étapes : 1) Réalisation du logiciel (Application java, base de données serveur et interface avec logiciel de prescription et de dosage analytique), 2) Transfert de l'application sur des Postes de Saisie Mobiles psm (Société Eticsys), 3) Implantation serveur et wifi. Les psm Datalogic[®] utilisés sont 5 Memor (salle) et 2 Skorpion (livraison). Le concept de saisie est simplifié par codes barres opérateur (identification) et numéro d'ordonnancier pour visualisation et validation de l'étape en cours.

Résultats : La saisie des données de traçabilité en temps réel a permis depuis sa mise en place :

- L'optimisation de la production: L'outil finalisé permet un suivi de production multi niveaux (validation pharmaceutique, préparation plateau, contrôle plateau, stérilisation, réalisation, contrôle visuel, dosage analytique, libération, envoi, réception). Un paramétrage type « compte à rebours » définit des seuils d'alerte en cas de retard de telle ou telle préparation dans une étape définie (ex : préparation du plateau 1 heure avant l'administration H0, contrôle analytique 20 minutes avant H0) avec code couleur explicite. Un tableau de bord des tâches du jour incrémente les données au fur et à mesure des saisies des psm et informe les utilisateurs de l'étape en cours et du retard éventuel.

- Données de traçabilité finales et outil statistique : La possibilité d'extraire et d'analyser les données de façon quotidienne ou mensuelle permet l'optimisation des secteurs de production défectueux, la transmission des données relatives aux services (délais de livraison, conformités...)

- Bulletin de traçabilité complet avec récapitulatif des opérations tracées pour le dossier de lot patient

Discussion/conclusion : Cet outil intuitif garanti le suivi et l'analyse des opérations en permanence. Les avantages sont nombreux : gain de temps, fiabilité des données (aucune retranscriptions), génération d'indicateurs de production en temps réel (alerte), à posteriori (optimisation de la production), sécurité de la chronologie des opérations (impossibilité d'envoyer une préparation non libérée, respect des droits utilisateurs en fonction de leur grades...), respect et traçabilité des conditions de conservation des matières. "Pilote" constitue la solution de traçabilité au service de la qualité d'un système certifié ISO 9001 – v2000.

Souplesse vis-à-vis de prescripteurs avec activité lissée tous les jours

Le cout initial en équipement était estimé à 12 000 €.

ESSAIS CLINIQUES INCLUANT DES CHIMIOTHERAPIES ANTICANCEREUSES : NATURE DES ERREURS DE PRESCRIPTION

C. Alloux, F. Ranchon, V. Schwiertz, N. Vantard, S. Parat, C. Chauvin, C. Rioufol.
Unité de Pharmacie Clinique Oncologique (UPCO), Centre Hospitalier Lyon Sud - Hospices Civils de Lyon (HCL), 165 chemin du grand Revoyet, 69495 Pierre Bénite Cedex
Université Claude Bernard Lyon 1, EA3738, CTO, Faculté de Médecine Lyon Sud, Oullins

Introduction : Sur 255 Essais Cliniques (EC) ouverts dans notre établissement, plus de la moitié (164) concernent des molécules en Hématologie et en Oncologie, nécessitant une prestation pharmaceutique spécialisée tant pour les formes orales qu'injectables. Dans un objectif de prévention de l'iatrogénie médicamenteuse et d'identification des facteurs de risque, ce travail analyse les erreurs survenant au décours de la prescription des chimiothérapies injectables en EC.

Matériel et méthodes

- Détection prospective des erreurs de prescription par l'analyse pharmaceutique des protocoles d'EC incluant des chimiothérapies anticancéreuses injectables de juin 2006 à juillet 2009,

- Classement de la nature des erreurs : données manquantes, données erronées, annulations de feu vert, erreurs de dose, erreurs de choix de protocole.

Résultats : Durant les 3 ans de l'étude, 135 protocoles d'EC incluant des chimiothérapies injectables comportaient au moins une erreur (195 erreurs au total). 30,8% de ces erreurs correspondaient à des données manquantes sur le protocole (identification du patient (n=4), données anthropométriques (n=7), dose (n=10), feu vert (n=18), autres (n=21)) et 9,7% à des données erronées (identification du patient (n=2), données anthropométriques (n=10), autres (n=7)). 43,6% des erreurs étaient des erreurs de doses, dont 36 sous-dosages et 49 surdosages (dont 14 écarts de dose de plus de 50% par rapport aux doses théoriques). Deux feux verts ont été annulés alors que la fabrication était en cours. Les erreurs de protocole représentaient 14,9% des erreurs (n=30) : utilisation du support de prescription d'un autre EC ou d'un autre protocole hors EC. Ces erreurs de protocoles, si non interceptées par le pharmacien, auraient conduit à 12 sous dosages, 5 surdosages, 2 erreurs sur la molécule prescrite et 10 cas sans conséquences pour le patient.

Discussion/conclusion : Les erreurs de prescription des anticancéreux injectables dans le cadre d'EC sont fréquentes. Leur nature est comparable aux erreurs survenant hors EC¹. En cancérologie, la dénomination des différents EC (souvent complexe associant chiffres et lettres), leur arborescence (multitude des bras) et leurs similitudes constituent pour le prescripteur un risque majoré d'erreur rendant l'analyse pharmaceutique d'autant plus importante. De telles erreurs peuvent de surcroît conduire à des résultats inutilisables ou à faire sortir le patient de l'EC.

¹Medico-economic evaluation of chemotherapy errors prevention: a prospective study, ESCP 2008

IDENTIFICATION DES POINTS CRITIQUES EN UNITE CENTRALISEE DE PREPARATION DE CHIMIOETHERAPIE : FICHES DE FABRICATION

G.Vaquer, C.François, C.Cousin, M.Favier.
Pharmacie, CHU Caremeau, Pl du Pr R.Debré, 30029 Nîmes.

Introduction: L'unité centralisée de préparation de chimiothérapie travaille en isolateur avec stockage et utilise le logiciel *chimio®*. Ce logiciel permet l'édition des fiches de fabrication/étiquetage/contrôle. Ces fiches ne sont plus modifiables informatiquement après édition. Cependant, dans certains cas, des corrections sont nécessaires et réalisées manuellement. Notre étude a pour objectif, d'une part de recenser les modifications apportées (type, fréquence), puis de les classer suivant un niveau de gravité, et d'autre part d'identifier les causes et d'apporter des actions correctives.

Matériel et méthodes: Le pharmacien valide toutes modifications manuscrites et effectue un recensement prospectif sur une fiche de recueil (type, cause). Les modifications sont classées suivant leur gravité: majeure, si il y a une modification du mode opératoire ou de l'étiquette, mineure dans les autres cas. Les actions correctives sont validées en staff hebdomadaire.

Résultats: De Mai à Octobre 2008, sur 5173 fiches éditées, 97 ont été modifiées, soit 1,9%. Parmi ces 97 modifications, 47 soit 48% sont majeures et portent sur : répartition du volume à prélever entre reliquat et flacon neuf (n=23), volume final de la préparation (n=17), étiquette (n=4), rédaction manuelle de la fiche (n=3). Les erreurs mineures représentent 52% de ces modifications, et portent sur les numéros de lot des médicaments et des poches de solutés. Les causes identifiées sont dans 77%, 17,5% et 5,5% respectivement: discordance entre stock informatique et stock de l'isolateur (flacons pleins, volume reliquat, numéro lot), fonctionnalités du logiciel à développer, décalage de cure juste avant préparation. Les actions correctives peuvent être immédiates: mise à jour du stock informatique pour une spécialité identifiée (quantité, numéro de lot, volume du reliquat), ou porter sur l'organisation de l'unité: double contrôle des saisies informatiques, saisie postérieure à l'entrée en stock stérile, séparation des poches utilisées en tant que solvant de celles utilisées en tant que véhicule, procédure de contrôle du plateau de manipulation au regard de la fiche de fabrication, procédure de validation pharmaceutique de la prescription visant à pallier aux faiblesses du logiciel.

Discussion/Conclusion: Le pourcentage de modifications reste faible. Les 2/3 des modifications majeures sont évitables par les actions correctives décrites. Le tiers restant (soit 0,3% de la production totale) est lié à des facteurs extérieurs (évolution du logiciel et volume des spécialités). L'implication du pharmacien dans la validation des modifications de la fiche avant la fabrication permet la maîtrise des risques, par l'identification des points critiques et la mise en place en place d'actions correctives.

MISE EN PLACE D'UN AUDIT INTERNE AU SEIN D'UNE UNITE DE PREPARAION CENTRALISEE DES ANTICANCEREUX (UPCA) : DEROULEMENT ET IMPACT

C. Zussy*, C. Delzenne, V. Proust-Mallet**, D. de Bertoult, A. Gruson
Service pharmacie, CH d'ARRAS, Bd Besnier, BP 914, 62 022 ARRAS cedex
* catherine.zussy@ch-arras.fr ** virginie.mallet@ch-ruffec.fr

Introduction : L'UPCA a été mise en place en 2007. Dans une démarche d'amélioration de la qualité, un audit interne initial, dit de diagnostic, a été réalisé fin 2008. L'audit concernait l'organisation de l'unité : de son système qualité, ses locaux, la fabrication (techniques de fabrication non comprises), les contrôles et la dispensation dans les services clients. L'objectif était de relever les points forts et les points faibles, et après analyse, de proposer des axes d'amélioration. Une analyse du déroulement et de l'impact de cet audit sont présentés.

Matériel et méthodes : Un pharmacien praticien hospitalier a suivi une formation d'auditeur interne auprès d'un organisme de formation spécialisé dans le domaine hospitalier. Embauché récemment et indépendant de l'UPCA, il avait mis en place et assuré la responsabilité d'une telle unité dans un autre CH. L'audit a été officialisé et communiqué auprès de la direction et des services clients : un ordre de mission, un plan d'audit et le guide d'audit ont été élaborés. L'élaboration de ce guide s'est appuyée sur un guide déjà existant mis en ligne sur un site réservé aux professionnels. Des réunions d'ouverture, d'audit, de clôture et de restitution des résultats ont réunis l'ensemble des acteurs.

Résultats : Le guide regroupe 7 chapitres recouvrant le circuit complet de l'activité (guide disponible sur demande par mail aux auteurs*). Le temps d'élaboration de ce guide et d'analyse n'ont malheureusement pas été quantifiés : la réalisation de ce travail a couvert une période de 3 mois. L'audit a été réalisé sur 5 jours : 14 heures d'audit, 19 personnels audités, 6 services concernés. 4 rapports ont été diffusés : l'UPCA, la médecine du travail, l'équipe d'hygiène hospitalière et les services clients. Dix axes d'amélioration ont été proposés. Un suivi de ces améliorations est réalisé. A ce jour, 4 axes ont été suivis.

Discussion/conclusion : L'audit interne a permis aux équipes de se rencontrer, de prendre du recul sur l'activité et de sortir de la routine. Il a permis un état des lieux et une remise en question, nécessaire après plus d'un an suivant l'ouverture de l'UPCA. Cet audit a pris énormément de temps aux équipes. Mais il a permis de redynamiser la démarche d'amélioration de la qualité. La difficulté rencontrée est la poursuite de cette dynamique et le suivi de la réalisation des axes d'amélioration proposés. Il a permis de mettre en place rapidement des actions correctives notamment concernant les déchets des cytotoxiques concentrés, la protection et le suivi du personnel de l'activité grâce à la communication autour de l'audit.

STABILITE PHYSICO-CHIMIQUE DE SOLUTIONS DILUEES DE RITUXIMAB

E. Jaccoulet¹, M.Paul¹, K. Morand¹, A. Astier^{1,2}

¹ Service de Pharmacie, CHU Henri Mondor AHP et ²UMR CMRS 7054, Faculté de Médecine Paris 12, Créteil.

Introduction : Le rituximab (rtx) est un anticorps monoclonal chimérique indiqué dans les traitements du lymphome non hodgkinien et de la polyarthrite rhumatoïde. Il est, aujourd'hui, l'une des protéines d'intérêt thérapeutique les plus utilisées. Malheureusement, il n'existe pas d'étude de stabilité obligeant ainsi, les UPC à préparer en flux tendu. La gestion du rtx dans le cadre d'une préparation hospitalière est une option intéressante, à condition que la stabilité du rtx soit suffisamment longue. L'objectif de cette étude a été d'évaluer la stabilité physico chimique de solutions diluées de rtx afin de déterminer une péremption, nécessaire dans le cadre d'une préparation hospitalière.

Matériels et Méthodes : Les solutions diluées ont été préparées en conditions aseptiques dans des poches en polyoléfine. Les concentrations étudiées ont été 1 et 4 mg/ml dans du chlorure de sodium isotonique. Elles ont été conservées à 4°C, 22°C, et 40°C pendant 3 mois (n=3 pour chaque concentration et température différente). A des intervalles réguliers (T0, T7, T14 T30 et T90), la stabilité du rtx a été évaluée d'une part par spectrophotométrie UV pour la mesure de la turbidance avant et après centrifugation à 5 longueurs d'onde : 251 (λ_{\min}), 279 (λ_{\max}) et 350, 410, 550 nm (reflet de l'agrégation), et par la détermination du rapport $\lambda_{\min}/\lambda_{\max}$, par CLHP d'exclusion de gel (SEC) pour la mise en évidence d'une éventuelle fragmentation ou formation d'agrégats solubles, par CLHP ionique (CEX) pour la mise en évidence d'une modification globale de la charge et par DLS (dynamic light scattering) pour l'évaluation de la répartition en taille d'éventuels agrégats solubles. La carte peptidique a été déterminée après hydrolyse (trypisne/endoprotéinase) et séparation des peptides par CHLP sur C18 en gradient.

Résultats et discussion : Les DO sont restées identiques pendant toute la durée de l'étude quelque soit la λ utilisée, la concentration et la température. En SEC, aucun pic supplémentaire de haut poids moléculaire n'a été observé témoignant ainsi d'une excellente stabilité physique (absence d'agrégats solubles submicroniques). Ce résultats est confirmée par la mesure du diamètre hydrodynamique de l'anticorps par DLS qui n'a pas évolué restant proche de 11 nm quelque soit la concentration étudiée. Les spectres UV sont restés superposables et le ratio 251 nm/279nm est resté inchangé (0.39-0.42). Enfin, le profil chromatographique ionique n'a pas été modifié à 4° et 22° démontrant l'absence de modification de charge, par exemple liée à une désamidation, attestant ainsi d'une bonne stabilité chimique. Cette absence de modification est confirmée par la carte peptidique inchangée après 3 mois à 4°C. Par contre, à 40°C l'apparition d'un pic de plus faible Tr est observée.

Conclusion : Ces résultats démontrent que le rtx en solution diluée dans du NaCl à 0.9% et conservé dans des poches en polyoléfine aux concentrations de 1et 4 mg/ml est stable au moins 3 mois entre 4 et 22°C. Cette excellente stabilité permet sans problème les préparations anticipées pour un patients et même d'envisager la préparation hospitalière de lots en doses normalisées.

Liste des participants *(à la date d'édition)*

ALMON	MAGALI	HIA ROBERT PICQUE	VILLENAVE D'ORNON
AMALRIC	CATHERINE	CH AURILLAC	AURILLAC
ANDRE	VIRGINIE	CHRU TOURS - HOPITAL BRETONNEAU	TOURS
ANDRE	NELLY	HL BAR SUR SEINE	BAR SUR SEINE
ARAGON	PIERREJEAN	CH	FONTENAY LE COMTE
ARCHET	ISABELLE	CHUGAI PHARMA FRANCE	PARIS LA DÉFENSE
ARMAND	AURELIE	AFSSAPS - UNITE ESSAIS CLINIQUES	SAINT DENIS
ARNAUD	PHILIPPE	HOPITAL BICHAT	PARIS
ASTIER	ALAIN	CHU HENRI MONDOR	CRÉTEIL
AUBARET	MICHEL	CLINIQUE PASTEUR	TOULOUSE
BACHIR	EDDY	LABORATOIRE GLAXO-SMITHKLINE	MARLY LE ROI
BAILLY	CLAUDE	HOPITAL PRIVE ANTONY	ANTONY
BARDEY	VERONIQUE	CH RECAMIER	BELLEY
BARDIN	CHRISTOPHE	HOTEL-DIEU	PARIS CÉDEX 04
BARONNET	ALINE	CH VIERZON	VIERZON
BAYLE	FRANCOISE	CH BIGORRE	TARBES
BECKER	DOMINIQUE	AGEPS	PARIS
BEGON LOURS	CHANTAL	CH HAZEBROUCK	HAZEBROUCK
BELLANGER	AGNÈS	PITIE SALPETRIERE	PARIS
BEN SOUSSAN	PATRICK	INSTITUT PAOLI-CALMETTES	MARSEILLE
BENIZRI	FREDERIC	HAD AP-HP	PARIS
BENOIT	THIMONIER	MYLAN	SAINT-PRIEST
BERGER	CAROLINE	LABORATOIRES BRISTOL-MYERS SQUIBB	RUEIL MALMAISON
BERKOWITCH	FRANCOISE	ABRAXIS	LEVALLOIS-PERRET
BERNARD THIERRY	ISABELLE	CENTRE ANTOINE LACASSAGNE	NICE
BERRY	FREDERIC	CODAN FRANCE	VALLAURIS
BERRY	JOHANNA	HOPITAL ALBERT MICHALLON	LA TRONCHE
BERTHOLLE	VALERIE	GHE HOSPICES CIVILS DE LYON	BRON
BERTRAND	CLAUDE	CENTRE EUGENE MARQUIS	RENNES
BERTUCCI	VERONIQUE	MUNDIPHARMA	ISSY LES MOULINEAUX
BIHANNIC	RENE	HIA CLERMONT TONNERRE	BREST
BIMONT	GAELE	CHU CHARLES NICOLLE	ROUEN
BLANC	CHANTAL	POLYCLINIQUE SAINT PRIVAT	BOUJAN/LIBRON
BLANC-LEGIER	FRANÇOISE	INSTITUT STE CATHERINE	AVIGNON
BLIN	ANNIE	CH	BEAUVAIS
BODDAERT	SOPHIE	OMEDIT CENTRE	TOURS
BOHUON	CLAUDE	INSTITUT GUSTAVE ROUSSY	VILLEJUIF
BONAN	BRIGITTE	HEGP PHARMACIE	PARIS
BORGET	ISABELLE	INSTITUT GUSTAVE ROUSSY	VILLEJUIF
BOUQUIN-MARC	VERONIQUE	CH AUCH	AUCH
BOURHIS	JEAN	NOVARTIS PHARMA	RUEIL MALMAISON
BOUSQUET	GERARD	SANOFI AVENTIS FRANCE	PARIS
BOUSSETTA	SABRINA	LABORATOIRE GLAXO SMITHKLINE	MARLY LE ROI

BRAGUER	DIANE	HOPITAL LA TIMONE	MARSEILLE
BRASSEUR	DOMINIQUE	GROUPE PHR	BOULOGNE BILLANCOURT
BRETON	BERTRAND	LABORATOIRES LILLY	SURESNES
BREUIL	CECILE	CHU CAEN	CAEN
BROUSSARD	PHILIPPE	CRLCC JEAN PERRIN	CLERMONT FERRAND
BRUNO	FABIEN	PHARMACIE DELPECH	PARIS
BUGNON	OLIVIER	PMU-POLICLINIQUE MEDICALE UNIVERSITAIRE	LAUSANNE
BURDE	FREDERIC	CHU REIMS	REIMS
BURDE	FABIENNE	CH LAON	LAON
BURNEL	SYLVIE	ONCORIF	PARIS
BUSSER	BENOIT	CHU GRENOBLE	GRENOBLE
CAMPOS	ESTEPHAN	LABORATOIRES LILLY	SURESNES
CAMUS	MARYSE	CH AUXERRE	AUXERRE
CANONGE	JEAN MARIE	CHU TOULOUSE	TOULOUSE
CARLES	GERARD	CHU TIMONE	MARSEILLE
CAROSSO	PIERRE	LABORATOIRES BRISTOL-MYERS SQUIBB	RUEIL MALMAISON
CARVALHO	MURIEL	CHU HENRI MONDOR	CRETEIL
CASTALDO	FLORENCE	CAHPP	PARIS
CASTELNAU	OLIVIER	POLYCLINIQUE ST JEAN	CAGNES SUR MER
CASTEX	ANNE-SOPHIE	CHU ROBERT DEBRE	REIMS
CATHERINE	ZUSSY	CH ARRAS	ARRAS
CAZIN	JEAN-LOUIS	CENTRE OSCAR LAMBRET	LILLE
CHAMBON	MARIE LAURE	POLYCLINIQUE JEANNE D'ARC	GIEN
CHAMBREY	EVELINE	MONTREUIL SUR MER	RANG DU FLIERS
CHAPIRON	XAVIER	AMGEN	NEUILLY SUR SEINE
CHARRASSE	ANNE	CHPG	MONACO
CHENEVIER	DELPHINE	CH COGNAC	COGNAC
CHEVALIER	CHRISTINE	BAXTER	
CHEVRIER	REGINE	CENTRE JEAN PERRIN	CLERMONT FD
CHIMIER	SYLVIE	MEMORIAL FRANCE ETATS UNIS	SAINT LO
CHIRON	JEAN-PAUL	FACULTE SCIENCES PHARMACEUTIQUES	TOURS
CHOUZENOUX	CATHERINE	CHP SAINT-GREGOIRE	SAINT-GREGOIRE
CICCHERI	FRANCOIS	CHI CORTE TATTONE	CORTE
CITERNE	JOHANNA	CHR ORLEANS, SERVICE DE STERILISATION	ORLEANS
CLEAC'H	HERVÉ	PHARMAMAR	LEVALLOIS PERRET
CLEMENT	JEAN-CHRISTOPHE	SCHERING-PLOUGH	COURBEVOIE
CLER	ROSELYNE	JOSEPH IMBERT	ARLES
CLEYET MERLE	ANNE	EBEWE PHARMA FRANCE	CHAMPAGNE AU MONT D'OR
COLLIN	KATIA	ABRAXIS	LEVALLOIS PERRET
COLOMBE	MATHIEU	CHU REIMS	REIMS
COMPAGNON	FLORENCE	CLINIQUE DU PARC	CROIX
COQUAND	MARC	LABORATOIRE ROCHE	NEUILLY SUR SEINE
COURBARD	MARINETTE	INSTITUT CURIE	PARIS
COURNEDE	AGNES	CHU DUPUYTREN	LIMOGES

CROUAN	BRUNO	NOVARTIS PHARMA	RUEIL MALMAISON
CUISENIER	JEAN-MICHEL	JANSSEN-CILAG	ISSY-LES-MOULINEAUX
CUNTZE	FABIAN	LABORATOIRE ROCHE	NEUILLY SUR SEINE
DAHAN	MURIEL	MINISTERE DE LA SANTE	PARIS
DAOUPHARS	MIKAEL	CRLCC HENRI BECQUEREL	ROUEN
DAREL_CHICHEPORTICHE	DOMINIQUE	JANSSEN-CILAG	
DARONAT	MARTINE	CH VERSAILLES	LE CHESNAY
DARX	ELISABETH	WYETH PHARMACEUTICALS	PARIS LA DEFENSE
DE BOISGROLLIER	ANNE-CAROLINE	CENTRE HENRI BECQUEREL	ROUEN
DE RIBAS	ARMELLE	POLYCLINIQUE DE PONTIVY	PONTIVY
DE VENDT	FRANCINE	LABORATOIRES MSD-CHIBRET	PARIS
DEBRUILLE	CATHY	CH DOUAI	DOUAI
DELETIE	EMMANUELLE	ANTIBES JUAN LES PINS	ANTIBES
DELORD	JEAN-PIERRE	INSTITUT CLAUDIUS REGAUD	TOULOUSE
DEMONIO	ERIC	NOVARTIS PHARMA	RUEIL MALMAISON
DEMONTROY	BRIGITTE	RATIOPHARM	IVRY SUR SEINE
DEPRELLES	LINDA	EUSA PHARMA	LIMONEST
DESAIGUES	LAURENCE	CLINIQUE TIVOLI	BORDEAUX
DINTHILAC	CARINE	MUNDIPHARMA	ISSY LES MOULINEAUX
DOREAU	CHRISTIAN	CD CONSEIL	JUAN-LES-PINS
DROUVIN	MURIEL	CH F. QUESNAY	MANTES LA JOLIE
DUBAN	MARTINE	CENTRE G.F. LECLERC	DIJON
DUFAU	ERIC	AMGEN	LE CANNET
DUFEIX	VERONIQUE	LABORATOIRES LILLY	SURESNES
DUFFAU	BERTRAND	BAXTER	MAUREPAS
DUMAS	LAURENCE	CENTRE RENE HUGUENIN	SAINT CLOUD
DUMAZER CARLES	CAROLINE	CH AUBAGNE	AUBAGNE
DUVAL	FLORENCE	MUNDIPHARMA	ISSY-LES-MOULINEAUX
EMEREAU-GEOFFRAY	JULIE	CHU TOURS	CHAMBRAY-LES-TOURS
ESCALUP	LAURENCE	INSTITUT CURIE	PARIS
FALASCHI	LUDIVINE	INSTITUT GUSTAVE ROUSSY	VILLEJUIF
FAUCHOUX	FRANCK	LABORATOIRE GLAXO SMITHKLINE	MARLY LE ROI
FAYE	KOUMBA	CH GASTON RAMON	SENS
FERRARESE	LAURE	HOPITAL ROBERT PAX	SARREGUEMINES
FLANDRIN	LAURENCE	REGION DE ST-OMER	SAINT-OMER
FLOUTARD	EDITH	CH BEZIERS	BEZIERS
FOUCHER	SEVERINE	CHU ANTOINE BECLERE	CLAMART
FOUGEREAU	EMMANUELLE	INSTITUT PAOLI CALMETTES	MARSEILLE
FOUGEREAU	LUDIVINE	INSTITUT JEAN GODINOT	VILLEJUIF
FRANCOIS	CAROLINE	CHU NIMES	NIMES
GABARD	DENIS	MYLAN	SAINT PRIEST
GABARRE	VALERIE	PHARMAMAR	LEVALLOIS PERRET
GADOT	ANNE	CH LUCIEN HUSSEL	VIENNE
GAILLARDON	ERICK	EBEWE PHARMA FRANCE	CHAMPAGNE MONT D'OR

GALY	GUILLAUME	HOPITAL EDOUARD HERIOT	LYON
GARCIA	JEAN-NOEL	MUNDIPHARMA	ISSY-LES-MOULINEAUX
GAUSSIN	NICOLE	CLINIQUE DE L UNION	SAINT JEAN
GAUTHIER	GÉRALDINE	CHU LA TIMONE	MARSEILLE
GAYRAL	MONIQUE	CH LIBOURNE	LIBOURNE
GENIN	LAURENCE	POLE DE SANTE DU PLATEAU SITE DE MEUDON	MEUDON LA FORET
GEREZ	JEAN-MARIE	PFIZER	PARIS
GIBAUD	STÉPHANE	UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY	NANCY
GIL	BERNARD	CHUGUAI	CLAPIERS
GIRARD	FRANK	CH ANGOULEME	ANGOULEME
GIRAUD-MOREL	VERONIQUE	CLINIQUE DES CEDRES	CORNEBARRIEU
GOSSELIN	BERENGERE	CH MONT DE MARSAN	MONT DE MARSAN
GRAFF	VÉRONIQUE	CLINIQUE STE ANNE	STRASBOURG
GRANGE	ISABELLE	HOPITAL EMILE ROUX	LE PUY EN VELAY
GRANGIER	GERALDINE	HIA LEGOUEST	METZ
GRAU	DELPHINE	CRLC VAL D'AURELLE	MONTPELLIER
GRIFFON DU BELLAY	AMAURY	CHR ORLEANS	ORLEANS
GROSCLAUDE	CORINNE	WYETH	
GUAY	CATHERINE	SCHERING-PLOUGH	COURBEVOIE
GUFFLET	JEAN-FRANÇOIS	PFIZER	PARIS
GUILLER	ELSA	CRLC VAL D'AURELLE	MONTPELLIER
GUNTZ	ANNE	CH SELESTAT	SELESTAT
GUTIERREZ	EMMANUEL	EUSA PHARMA	LIMONEST
GUYOT-MASSOT	VIRGINIE	NOVARTIS PHARMA	RUEIL MALMAISON
HAMON	POL-ANTOINE	LABORATOIRES BRISTOL-MYERS SQUIBB	RUEIL-MALMAISON
HANZENNE	PATRICIA	HP-METZ ST ANDRE	METZ
HEBERT	BENEDIKTE	CH BAYEUX	BAYEUX
HELLOT-GUERSING	MAGALI	VILLEFRANCHE SUR SAONE	GLEIZE
HELVIG	ALIX	INSTITUT PAOLI CALMETTES	MARSEILLE
HENRY	JEAN-LUC	ABRAXIS	LEVALLOIS PERRET
HONORE	STEPHANE	CHU LA TIMONE	MARSEILLE
HONORÉ	MABIALA	CH MEAUX	MEAUX
HOURCADE	MARION	PFIZER	PARIS
HOURDEQUIN	VINCENT	COMPUTER ENGINEERING	PARIS
HUBERT	PATRICIA	CHR FELIX GUYON	SAINT DENIS
HUET	ESTELLE	CH DIEPPE	DIEPPE
HUSSON	MARIE-CAROLINE	AGEPS	PARIS
IDRAC	NATHALIE	CH BIGORRE	TARBES
INGRID	REBIERE	HOPITAL ROBERT DEBRE	PARIS
ITALIANO	ANTOINE	INSTITUT BERGONIE	BORDEAUX
JACOB	DOMINIQUE	CH NEVERS	NEVERS
JACOT	WILLIAM	CRLC VAL D'AURELLE	MONTPELLIER
JAGER	PASCALE	MUNDIPHARMA	ISSY-LES-MOULINEAUX
JAVAUDIN	LOÏC	CHU -HOPITAL DE PONTCHAILLOU	RENNES

JAVAUDIN	VÉRONIQUE		LE SEL DE BRETAGNE
JEAN	VIGNERON	CHU BRABOIS	VANDOEUVRE
JEUDY	MURIEL	EUSA PHARMA	LIMONEST
JULIEN	MANSON	CH RENE DUBOS	PONTOISE
KAATZ	OPHELIE	HOPITAUX CIVILS	COLMAR
KACZMAREK	ANNE SOPHIE	CLCC JEAN PERRIN	CLERMONT FERRAND
KARCHER	MICHELE	CH SARREBOURG	SARREBOURG
KARKI	ALAIN	BAXTER	MAUREPAS
KELANI-GAZALIOU	KARINE ADIDJATOU	CH RAMBOUILLET	RAMBOUILLET
KHALED	BENBEKHALED	CHARTRES	CHARTRES
KIEFFER	HÉLÈNE	CHU RENNES, HOPITAL SUD	RENNES
LABAT	CAROLE	CH DRAGUIGNAN	DRAGUIGNAN
LAFAY-BOURQUIN	MARION	HOPITAL AMBROISE PARE	BOULOGNE-BILLANCOURT
LAGARDE	ALINE	CHU DUPUYTREN	LIMOGES
LAGRANGE	JEAN LEON	APHP HOP HENRI-MONDOR	CRETEIL
LAMAND	NADINE	NGL CONSEIL	CRETEIL
LARIVIERE	ISABELLE		SAINT MANDE
LAROULANDIE	MARTINE	LABORATOIRE PIERRE FABRE MEDICAMENT	BOULOGNE-BILLANCOURT
LATOURET	JEAN FRANCOIS	CENTRE LEON BERARD	LYON
LAURENT	FRANÇOISE	CLINIQUE DE L'ORANGERIE	STRASBOURG
LE BRAS	FREDERIC	LABORATOIRE PIERRE FABRE MEDICAMENT	BOULOGNE-BILLANCOURT
LE CESNE	AXEL	INSTITUT GUSTAVE ROUSSY	VILLEJUIF
LE MERCIER	FRANCK	CHU AMBROISE PARE	BOULOGNE-BILLANCOURT
LE NEGARET	FREDERIC	HOSPIRA	MEUDON LA FORET
LE QUAY	LUC	CHU ANGERS	ANGERS
LEPETIT	EVELYNE	ABRAXIS	LEVALLOIS PERRET
LESCURE	PASCALE	HOPITAL LOCAL	MIRANDE
LEYNIA DE LA JARRIGE	PIERRE	CENTRE PAUL PAPIN	ANGERS
LHERITIER	ELISABETH	CH DIEPPE	DIEPPE
LHERMINIER	MANUEL	PROTHERICS BTG	TOULOUSE
LIARDOT	SEVERINE	CH CHAMBERY	CHAMBERY
LINGOUNGOU	ANTOINE	GHAM SITE ROMILLY	ROMILLY SUR SEINE
LOBROT	FLORENCE	ASTRAZENECA	RUEIL MALMAISON
LOEUILLET	CAROLINE	CHU BREST-HOPITAL MORVAN	BREST
LOISEAU	CATHERINE	MERCK SERONO	LYON
LOKO	SERGE	CHI MEULAN LES MUREAUX	MEULAN
LORIEAU-THIBAUT	RAPHAELE	LABORATOIRE ROCHE	NEUILLY SUR SEINE
LORTAL	BARBARA		BORDEAUX
MACHON	JULIEN	CH MACON	MACON
MADELAINE	ISABELLE	HOPITAL SAINT-LOUIS	PARIS
MAHEO	YANNICK	LABORATOIRE PIERRE FABRE MEDICAMENT	BOULOGNE-BILLANCOURT
MALACARNE	KARINE	BAXTER	
MALBRANCHE	CHARLOTTE	CHU DIJON	DIJON
MALIVOIR	BETTINA	CHRU TOURS	TOURS

MANIOULOUX	CLAIRE	CH LOURDES	LESCAR
MARCHAUD	ANGELIQUE	HOPITAUX DROME NORD	ROMANS SUR ISERE
MARGATHE	ELISABETH	CLINIQUE SAINTE MARGUERITE	HYERES
MARGOT	SOPHIE	ABRAXIS BIOSCIENCE	PARIS
MARI	ESTELLE	RATIOPHARM	IVRY SUR SEINE
MARICIC	SYLVAIN	CH PRINCESSE GRACE	MONACO
MARTEL	PASCAL	CH MILLAU	MILLAU
MARTIN-PRIVAT	DOMINIQUE	PHARMACIE MARTIN-PRIVAT	MONTPELLIER
MASSIAS	JEAN-MARC	COMPUTER ENGINEERING	PARIS
MATHIEU	FERRY	GHI LE RAINCY-MONTFERMEIL	MONTFERMEIL
MAZON	JULIE	PEROUSE MEDICAL	IVRY LE TEMPLE
MEMERY	SYLVIE	SANOVI-AVENTIS FRANCE	PARIS
MENGUY	ANNIE	PRESIDENTE SFPO	MARSEILLE
MENISSIER	JEAN PIERRE	CENTRE JEAN PERRIN	CLERMONT FERRAND
MENNESON	MARIE JEANNE	CODAN FRANCE	VALLAURIS
MERCIER	PASCAL	LABORATOIRE ROCHE	NEUILLY SUR SEINE
MERILLOU	BENEDICTE	FONDATION MAISON SANTE BAGATELLE	TALENCE
MERLIN	CHRISTELLE	HIA LEGOUEST	METZ
MEUNIER	FABIEN	CHU CAEN	CAEN
MEUNIER	FREDERIC	CH ST JOSEPH ET ST LUC	LYON
MEUNIER-DANEL	VALERIE	CH HAGUENAU	HAGUENAU
MEYLAN	NELLY	WYETH PHARMACEUTICALS FRANCE	LA DÉFENSE
MICHALSKI	ANNE-SOPHIE	SYNDICAT INTERHOSPITALIER	BRIANCON
MIENNIEL	BRUNO	CLINIQUE SAINTE CLOTILDE	SAINTE CLOTILDE
MILLOT	ANNAÏCK	CH	SAINT-DIE DES VOSGES
MIRKOVIC	DAMIEN	CHU CAEN	SAINT CONTEST
MIROSLAV	PETROVIC	CLINIQUE DE L'ESTREE	STAINS
MOINARD	VALERIE	CH ROUBAIX	ROUBAIX
MONNERET	CLAUDE	ACADEMIE NATIONALE DE PHARMACIE INSTITUT CURIE	PARIS
MONTI	PHILIPPE	LABORATOIRES BRISTOL-MYERS SQUIBB	RUEIL MALMAISON
MORARD	JACQUELINE	CH CONDOM /NERAC	NERAC
MOREY	FABIENNE	BOURG EN BRESSE	BOURG-EN-BRESSE
MORY	JEAN-EUDES	HPDA CLINIQUE GENERALE DE VALENCE	MONTOISON
MOURARET-SCHINDLER	CHRISTINE	BIOALLIANCEPHARMA	ENSUÈS LA REDONNE
MOURLAT	BENOIT	INSTITUT NATIONAL DU CANCER	BOULOGNE BILLANCOURT
MOUSNIER	ALINE	CHU NICE	NICE
MULLOT	HELENE	HIA SAINTE ANNE	TOULON
NAHMIASH	AUDREY	CHU ANTOINE BECLERE	CLAMART
NAOUX	RAPHAEL	AARDEX GROUP	SION
NILLUS	OLIVIER	SANOVI AVENTIS FRANCE	PARIS
NOGUERO	FRANCK	LABORATOIRE PIERRE FABRE MEDICAMENT	SOREZE
NOIREZ	VERONIQUE	CHR METZ THIONVILLE	METZ
NOLF	RICHARD	WYETH PHARMACEUTICALS FRANCE	PARIS LA DEFENSE
NORBERT	VEY	INSTITUT PAOLI CALMETTES	MARSEILLE

OBLÉD	SAADIA	CH ISSOUDUN	ISSOUDUN
OLLIVIER	CATHERINE	CHU CAEN	CAEN
OSMONT	MARIE-NOËLLE	CH SAINT MALO	SAINT MALO
OSTER	DANIEL	PHARMAMAR	LEVALLOIS PERRET
PACI	ANGELO	INSTITUT GUSTAVE ROUSSY	VILLEJUIF
PARET	MARTINE	MERCK SERONO	LYON
PAUL	MURIEL	CHU HENRI MONDOR	CRETEIL
PAYSANT	CHANTAL	WYETH	
PEDEBOSCQ	STEPHANE	HOPITAL SAINT-ANDRE CHU BX	BORDEAUX
PEGUET	ELODIE	CH YVES LE FOLL	SAINT BRIEUC
PELI	GAELE	CH LES ESCARTONS	BRIANCON
PERDRIEL	AGATHE	CHU CAEN	CAEN
PERIE	PATRICK	AMGEN	NEUILLY SUR SEINE
PERRIER	ELSA	EBEWE PHARMA FRANCE	CHAMPAGNE AU MONT D'OR
PEYRONNET	DAMIEN	CHU CAEN COTE DE NACRE	CAEN
PHILIPPE	SANDRINE	CHU DE ROUEN	ROUEN
PICARD	ISABELLE	CHI DE LA HAUTE-SAONE	VESOUL
GROSSE	PIERRE-YVES	CH GRASSE	GRASSE
PINGUET	FRÉDÉRIC	CRLC CENTRE VAL D'AURELLE	MONTPELLIER
PIVOT	CHRISTINE	HOPITAL EDOUARD HERRIOT	LYON
PLUJA JEAN	NADINE	INSTITUT SAINTE CATHERINE	AVIGNON
POMMIER	MARTINE	INSTITUT BERGONIE	BORDEAUX
PONS	LAURENCE	LABORATOIRE ROCHE	NEUILLY SUR SEINE
POUJOL	SYLVAIN	CRLC CENTRE VAL D'AURELLE	MONTPELLIER
POULIQUEN	ANNE LISE	HOPITAL SAINT-LOUIS	PARIS
POURROY	BERTRAND	CHU TIMONE	MARSEILLE
PREBAY	DANIELLE	CENTRE PAUL STRAUSS	STRASBOURG
PROST	AURORA	MSD	PARIS
RALLET	ANNICK	INSTITUT JEAN GODINOT	REIMS
RAOUL	PASCALE	INTERCOM SANTE	LEVALLOIS PERRET
RENAUDIN	MARIE-CHRISTINE	CH JACQUES COEUR	BOURGES
REY	CHRYSTELLE	CHU GRENOBLE	GRENOBLE
REY	JEAN-BAPTISTE	INSTITUT GODINOT	REIMS
RICHARD	HELENE	CHU NIMES	NIMES
RIOUFOL	CATHERINE	HOPITAUX DE LYON - GH SUD	PIERRE BENITE
ROBINSON	EMILIE	CLINIQUE SAINT JEAN DE DIEU	PARIS
ROCQUAIN	JULIEN	INSTITUT PAOLI-CALMETTES	MARSEILLE
ROSALIE	JEAN MARC	JANSSEN CILAG	ISSY LES MOULINEAUX
ROSSIGNOL	EMMANUELLE	AMGEN	NEUILLY SUR SEINE
ROUSSEL	VIRGINIE	CHI DES ALPES DU SUD SITE DE GAP	GAP
ROYET	FRANCE	CH LAVAL	LAVAL
RUFI	MICHELLE	CLINIQUE DE LA PORTE DE ST CLOUD	BOULOGNE BILLANCOURT
RUITORT	SANDRA		NICE
SABATIER COLIN	BRIGITTE	ABRAXIS	LEVALLOIS PERRET

SAIZY-CALLAERT	SOPHIE	CENTRE HOSPITALIER INTERCOMMUNAL	CRETEIL
SALAH	LYES	AMGEN	NEUILLY SUR SEINE
SANCAN	MARTINE	NOVARTIS PHARMA	RUEIL MALMAISON
SAVARIN	JOSIANE	LABORATOIRES LILLY	FEGERSHEIM
SCHMITT	ANTONIN	INSTITUT CLAUDIUS-REGAUD	TOULOUSE
SCOTTO	MONIQUE	WYETH	
SCREMIN-MATIES	AUORE	HOPITAL LOCAL	NOGARO
SGARIOTO	AMANDINE	HIA DU VAL DE GRACE	PARIS
SILVY	FANNY	HOSPIRA	MEUDON LA FORET
SIMON	ARNAUD	EBEWE PHARMA FRANCE	CHAMPAGNE AU MONT D'OR
SOME	DOGKOUWINE MARIE CLAUDETTE	CH DE CHAMBERY	CHAMBERY
SORIA	JEAN-CHARLES	INSTITUT GUSTAVE ROUSSY	
SOUSSELIER	BEATRICE	POLYCLINIQUE FRANCHEVILLE	PERIGUEUX
SUDRE	FRANÇOISE	HOPITAL PRIVE ANTONY	ANTONY
TABARY	FLORENCE	POLYCLINIQUE SAINT ROCH	MONTPELLIER
TARARINE	MARC	PASSION SANTE	PARIS
TARARINE	BRIGITTE	CLINIQUE DU MONTLOUIS	PARIS
TEIL	JULIE	CH DE SAUMUR	SAUMUR
TENAILLEAU	VERONIQUE	CENTRE HOSPITALIER DE CHOLET	CHOLET
THOMAS	DENIS	ASTRAZENECA	RUEIL MALMAISON
TILLEUL	PATRICK	ST-ANTOINE	PARIS
TOGNARELLI	JASMINE	POLYCLINIQUE SAINT COME	COMPIÈGNE
TOURNAMILLE	JEAN-FRANCOIS	CHRU TOURS - HOPITAL BRETONNEAU	TOURS
TRIN	PHILIPPE	MERCK SERONO	LYON
TROTTIER	MARIE PIERRE	LABORATOIRE ROCHE	NEUILLY SUR SEINE
TROUDART	THIERRY	SCHERING-PLOUGH	COURBEVOIE
VALLANCE	CATHERINE	CENTRE ALEXIS VAUTRIN	VANDOEUVRE LES NANCY
VALLE	CAROLINE	CH BAR LE DUC	BAR LE DUC
VAN PRAAGH-DOREAU	ISABELLE	CENTRE JEAN PERRIN	CLERMONT-FERRAND
VANDENBERG	PATRICK	EBEWE PHARMA FRANCE	CHAMPAGNE AU MONT D'OR
VANTARD	NICOLAS	CENTRE HOSPITALIER LYON SUD	PIERRE-BENITE
VEAUVY-GUILLON	FREDERIQUE	SAINT-CYR	VILLENEUVE SUR LOT
VESIN-PERTEL	FABIENNE	SANOVI AVENTIS FRANCE	PARIS
VILLANO	LAURENCE	HOPITAL TIMONE	MARSEILLE
VOURZAY	CATHERINE	EHPAD MON REPOS	LEZOUX
WESTEN	MARCEL	TOPOTARGET	COPENHAGEN
YILMAZ	MONIQUE	CHRU LILLE	LILLE
ZIMMERMAN	AUDREY	POLYCLINIQUE DU VAL DE LOIRE	NEVERS

INDEX DES AUTEURS

A

Aboudagga H · 69, 70
Aïnine K · 84
Alexandre J · 63
Allain P · 42
Allenet B · 26, 68
Allouetteau S · 32
Alloux C · 64, 108
Almeras D · 60
Ancel M · 102
Andre V · 28
André V · 12, 20, 45, 67, 87, 107
Antier D · 12, 20, 28, 45, 67, 87, 107
ARMAND A · 79
Asnacios A · 81
Astier A · 13, 21, 88, 89, 111
Aubert · 20
Auget S · 32
AzibiS · 63

B

Babai S · 30
Babiard M · 65
BARBAULT FOUCHER S · 49, 73
Barbault-Foucher S · 81
Bardin C · 65, 66
Barret E · 54
Basuyau F · 96
Baume MO · 101
Baylatry MT · 71
Bazin B · 89
Bazin C · 21
Begnis L · 91
Bekhtari K · 40, 41
Bekthari K · 52
Bellanger A · 22
Bénichou AS · 23
Benizri F · 24, 90
Bennani M · 25
Benoit G · 25
Berhoune M · 69, 70
Berry J · 26, 68
Bertault L · 81
BERTAULT L · 49
Berthonnaud E · 100
Billaut JC · 107
Bimont G · 27
Blanchet B · 88
Blondel-Gomes S · 92
Blouin P · 92
Bobin-Dubigeon C · 15
BODDAERT S · 93
Boisdron-Celle M · 15
Bonan B · 24, 69, 70, 90
Bonnet A · 91
Bonnet J · 35
Bontemps H · 100

Bougnoux P · 15
Boulin M · 47
Bouquey C · 91
Bourin D · 56
Bousquet C · 12, 20, 28, 45, 67, 87, 107
Braguer D · 34
BRAGUER D · 10
Brandely ML · 74
Bressolle F · 61
Breysacher G · 83
Brion F · 77
Brodin M · 90
Broto H · 60
Buclez A · 26, 68

C

Cabelguenne A · 35
Calop J · 26, 62
Caltot JC · 53
Caminondo AM · 50
CAMPONE M · 79
Camut A · 29
Cante JP · 31
Cariot A · 55
Carpenet H · 32, 95
Cassier P · 105
CASTRO P · 33
Cercueil JP · 47
Charasson V · 61
CHARBIT-BUES M · 33
Charbonnier A · 57
CharlétY D · 26, 68
Chast F · 65, 66, 74
Chatelut E · 15, 35
Chatillon F · 100
Chauvin C · 64, 108
Chedru-Legros V · 48
Chérif A · 30
Cheze S · 99
Chidiac J · 65
Citerne J · 31
Colombe M · 85
Coquard A · 27, 53
Courbard M · 92
Cournède A · 32, 95
Coursier S · 100
Cousin C · 56, 109
Crochon S · 39
CuissinatC · 39
Curé H · 85

D

Dagher I · 81
Daouphars M · 96
Darse J · 90
DAUL M · 33
Dauphin A · 63
David F · 34

de Bertoult D · 110
de Boisgrollier AC · 96
De Sobarnitsky S · 39, 105
Decaen S · 25
Decleves X · 66
Decrozals F · 35
Delcambre C · 43
Delette C · 104
Delzenne C · 110
Demange C · 97
Demesmay K · 103
Demirdjian S · 30
Descourières S · 101
Desgrandschamps JC · 39
DESMARIS R · 72
Dieu B · 27, 53
Divanon F · 43, 86
Drouot S · 11
Duban M · 44, 82
Dufour C · 30
DUMAS GARDILLOU L · 75
Dunoyer G · 71
Duran S · 57
Durand-Matringe C · 59

E

Escalon S · 70
Escalup L · 92, 98
ESCOFIER N · 76
Essner C · 103
ESTOCQ GA · 49
Etienne-Grimaldi MC · 15
EXINGER D · 36

F

Fabbro M · 15
Fafi F · 34
Fagnoni F · 47
FALASCHI L · 72
Farinotti R · 22
Faure P · 11, 23, 54
Faure-Colson S · 39
Fauvelle F · 37, 80
Favier B · 38
Favier M · 56, 109
Fawaz N · 81
Federspiel I · 62, 94
Fernandez · 22
Fernandez C · 22
FERRY I · 75
Ferry M · 37, 80
Flanzy V · 35
Froni L · 26, 62, 68
François C · 109

G

Galy G · 38, 39, 105
GAUTHIER G · 10

Geenen O · 24
Georges G · 52
Giard C · 98
Gineste V · 56
Gladieff L · 15
Glatard A · 101
Goldwasser F · 63
GONZALEZ JF · 76
GRAS C · 55
Grau D · 40
Grieseemann E · 31
Gruson A · 110
Guastalla JP · 38
Guérin J · 24
Guignard MH · 47
Guiller E · 41

H

Hadri H · 62
HALALCHI A · 72
Hébert B · 42, 43, 99
Hedoux S · 105
Hellot-Guersing M · 100, 101
Hillon P · 47
HITTINGER N · 36
Hochart C · 22
HONORE S · 10
Houede N · 15
Hua C · 44, 82
Hubert C · 50
Huet E · 22, 65
Hurbin H · 94
Hurelle N · 46
Hurgon A · 98

I

Ivanauskas L · 61

J

Jaccoulet E · 111
Jacob A · 69, 70
Jaskowiec C · 58
Jaulin P · 107
Jean-Pastor MJ · 57
Jemour L · 50
Joly AC · 71
Joly F · 43
Jourdan N · 54

K

Kaatz O · 83, 102, 103
Kergosien Y · 107
Khalife A · 29
Kieffer H · 31
Kinowski JM · 56

Kiouris E · 34
Kouache A · 55
Kuzzay MP · 12, 28, 45, 67

L

Labidi SI · 38
Lacroix J · 46
Lafaille F · 56
Lagarde A · 32, 95
Lahlou A · 88
LANOUE MC · 93
Lansiaux A · 15
Lapalu J · 23
Largillier R · 15
Larivière I · 46
Latour JF · 38
Laure D · 46
Laurence B · 107
LE BELLER C · 73
Le Franc B · 31
Le Garlantezec P · 60
Lebas MH · 55
Lecca C · 39
LECOMTE F · 76
LEDAUPHIN E · 75
Legrand V · 51
Lemare F · 30, 63
LEMARE F · 72
Lemarignier-Nueffer C · 83, 102, 103
Lemoigne A · 26, 68
Lemoine D · 42
Lemoine O · 24
Lepetit AL · 32, 95
Lescoeur B · 90
Leverger G · 25
Liautaud T · 25
Lochon I · 15
Lombard-Bohas C · 105
Lortal B · 91
Louda N · 11

M

Macro M · 99
Madelaine I · 11, 23, 54
Mai Ba CU · 58, 59
Maillan G · 32
Maire · 45
Maire A · 12, 28, 45, 67
Malbranche C · 47
Malosse F · 40, 41
Mansuy C · 97
Mantelin M · 44, 82
Marangoni E · 97
Maritaz C · 77
Marliot G · 104
Martelli S · 74
MARTIN C · 73
Martinez JS · 56
MATEUS C · 73
Matona M · 95

Mecherri S · 71
Meunier F · 101
Michalski AS · 51
Millot A · 97
Mirkovic D · 48
Misset JL · 11
Mittaine-Marzac B · 74
Moinard V · 104
Mongardon B · 48
Mongaret C · 63
MONLIBERT A · 75
Monnet I · 59
Mora JJ · 42
Morand K · 13, 111
Morin-Légier N · 46
Mourey L · 35
Mozziconacci MJ · 57

N

Nahmiash A · 81
NAHMIASH A · 49
Naveau-Ploux C · 50
Ngo Ton Sang B · 62
Nguyen V · 37
Noirez V · 29
Nouvel M · 39, 105

O

Ollivier C · 99

P

Paci A · 30
Paillole I · 35
Parat S · 64, 108
Parent D · 84, 85
Paul M · 13, 21, 88, 89, 111
Pecquenard L · 50
Peli G · 51
Penel N · 15
Perdriel A · 48
Perin S · 85
Pernot C · 47
Perol D · 38
Perriat S · 52
Perrier C · 52
PERRIER H · 76
PEUGNET P · 93
PEYRON F · 33
Philibert L · 106
Philippe S · 53
Phillibert L · 52
Pigneret-Bernard S · 86
Pinguet F · 40, 41, 52, 61, 106
Pivot C · 39, 105
Plard C · 23
Polly V · 60
Pommier M · 91
Potin S · 65, 66

Poujol S · 41, 52, 106
Pouliquen AL · 11, 54
Poullain-Termeau S · 58, 59, 78
Pourroy B · 34
PREBAY D · 36
Prebet T · 57
Prognon P · 24, 69, 70, 90
Proust-Mallet V · 110
Prugnaud JL · 71

R

Raffoux E · 23
Raignoux S · 59, 78
Rallet A · 84, 85
Ranchon F · 64, 108
Raynaud M · 95
Rebiere I · 77
Renaudin MC · 55
Respaud R · 12, 20, 28, 45, 67, 87, 107
Rey C · 68, 94
Rey JB · 84, 85
Richard H · 56
Ries P · 34
Rieutord A · 81
RIEUTORD A · 49, 73
Rigal O · 14
RIHET P · 76
Rioufol C · 64, 108
ROCHARD S · 79
Rocquain J · 57
Roncalez D · 83, 102, 103
ROULEAU A · 93
Rousseau C · 71
ROYET F · 76

S

Saizy-Callaert S · 58, 59, 78
Schmitt A · 15
SCHOTT R · 36
Schwiertz V · 64, 108
Seitz JF · 34
Senesse P · 52
Serre-Debauvais F · 15
Sevin E · 43
Sgarioto A · 60

Solans V · 53
Solassol I · 61
Somé C · 62
Souchon J · 46
Steffen C · 107
Storme T · 77
Švobaitè R · 61

T

Tafzi N · 66
Tanguy V · 25
Terkemani A · 37, 80
Thébault A · 58, 59, 78
Thezenas S · 61
Thomas A · 63
TOLLEC S · 79
Tourid W · 37, 80
Tournamille JF · 12, 20, 28, 45, 67, 87, 107
Truet S · 42

V

Vantard N · 64, 108
Vaquer G · 109
Varin R · 27
Vekhoff A · 65, 66
VERDIER-PINARD P · 10
Vey N · 57
Vidal AM · 50
Vidal V · 34
VIGNAND C · 73
Villano L · 34

Y

Ychou M · 61

Z

ZBIERSKI L · 76
Zussy C · 110