AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE
2014

FACULTE DE PHARMACIE

MEMOIRE
du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
de Pharmacie

Soutenu devant le Jury Interrégional le 8 octobre 2014

par LOBODA Caroline
née le 05 avril 1988 à Lille (59)

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

THESE pour le DIPLOME D'ETAT
de DOCTEUR en PHARMACIE

Standardisation des doses d'anticancéreux : enquête européenne et extension du concept aux services d'Hépato-Gastroentérologie, de Pneumologie et de Neurologie du CHU de Nancy

---

Membres du Jury

Président :	Jean-Louis MERLIN	PU-PH en Biologie Cellulaire, Faculté de Pharmacie de Nancy et Institut de Cancérologie de Lorraine
Directeurs :	Jean VIGNERON	Pharmacien, PH, CHU de Nancy
	Béatrice DEMORE	MCU-PH en Pharmacie Clinique, Faculté De Pharmacie et CHU de Nancy
Juges :	Jean-Michel LESTREIT	Pharmacien, PH, CHR de Metz-Thionville
	Jean-Baptiste REY	MCU en Pharmacie Clinique, Pharmacien, Faculté de Pharmacie de Reims et Institut Jean Godinot

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2014-2015

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Francine KEDZIEREWICZ
Directeur des Etudes
Virginie PICHON
Président du Conseil de la Pédagogie
Brigitte LEININGER-MULLER
Président de la Commission de la Recherche
Christophe GANTZER
Président de la Commission Prospective Facultaire
Chantal FINANCE
Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle
Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :	Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la filière Officine :	Béatrice FAIVRE
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable de la filière Hôpital :	Béatrice DEMORE
Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :	Raphaël DUVAL

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES
Jeffrey ATKINSON
Max HENRY
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Pierre LABRUDE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Mariette BEAUD
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Chantal FINANCE	*82*	*Virologie, Immunologie*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Alain NICOLAS	*80*	*Chimie analytique et Bromatologie*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	*87*	*Santé publique*
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Biologie cellulaire, Hématologie*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Frédéric JORAND	*87*	*Environnement et Santé*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Alain MARSURA	*32*	*Chimie organique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Julien PERRIN	*82*	*Hématologie biologique*
Marie SOCHA	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique*

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Xavier BELLANGER	*87*	*Parasitologie, Mycologie médicale*
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et Santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*
François BONNEAUX	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie galénique*
Natacha DREUMONT	*87*	*Biochimie générale, Biochimie clinique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Anthony GANDIN	*87*	*Mycologie, Botanique*
Caroline GAUCHER	*85/86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie, Hygiène sanitaire*
Francine KEDZIEREWICZ	*85*	*Pharmacie galénique*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Julie LEONHARD	*86*	*Droit en Santé*
Faten MERHI-SOUSSI	*87*	*Hématologie*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Sophie PINEL	*85*	*Informatique en Santé (e-santé)*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Rosella SPINA	*86*	*Pharmacognosie*
Gabriel TROCKLE	*86*	*Pharmacologie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*
Colette ZINUTTI	*85*	*Pharmacie galénique*
PROFESSEUR ASSOCIE		
Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*
PROFESSEUR AGREGE		
Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Đ' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Đ'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

Đe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A mon Président de Jury,

M. Jean-Louis Merlin, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Nancy et Institut de Cancérologie de Lorraine,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse,
Pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail,
Pour la qualité de vos enseignements, tant lors de la formation initiale que lors du DU de Pharmacie Oncologique,
Recevez ici l'expression de ma profonde gratitude.

A mes directeurs,

M. Jean Vigneron, Pharmacien Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy,

Pour m'avoir ré-aiguillé lorsque je vous ai soumis mon idée de sujet et pour m'avoir proposé celui-ci, pour votre disponibilité et vos conseils, veuillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude et de tout mon respect.

Mme Béatrice Demoré, Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Nancy et Centre Hospitalier Universitaire de Nancy,

Pour avoir accepté la co-direction de cette thèse, pour vos conseils avisés et votre relecture attentive même de loin, veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude.
Veuillez également accepter toute ma reconnaissance pour m'avoir permis de découvrir ce qu'était la pharmacie hospitalière, pour vos enseignements et votre encadrement, votre bonne humeur et vos conseils tout au long de l'internat.

A mes juges,

M. Jean-Michel Lestreit, Pharmacien Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Régional de Metz-Thionville,

Pour avoir accepté de participer à ce jury, pour vos conseils et votre accueil lors de mon stage de 5e année, veuillez croire en ma profonde reconnaissance.

Et

M. Jean-Baptiste Rey, Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Reims et Institut Jean Godinot,

Pour avoir accepté de juger ce travail et l'intérêt que vous y avez porté, veuillez recevoir l'expression de ma gratitude.

A ma famille, mes amis, mes collègues.

A mes parents.

A ma maman, pour m'avoir secouée et rassurée dans les moments difficiles, pour les longues heures à me faire réviser mes fiches, pour toutes les maladies qu'elle a pu se trouver en le faisant, pour les petits plats à emporter dans les tupperwares à Nancy, toutes ses petites attentions et pour tout le reste qui pourrait remplir des pages et des pages …

A mon papa, pour avoir ressorti ses vieux bouquins de math-physique-chimie pour pouvoir m'aider, pour son soutien constant, pour m'avoir toujours poussée à faire les choses par moi même, pour avoir répondu présent à chaque fois que j'ai eu besoin …

Sans vous, je sais que je ne serais pas là. Je sais combien vous m'avez donné, je sais tout ce que je vous dois … « Merci » n'est tellement pas assez …

A toute ma famille pour avoir cru en moi …

A Siméon, mon petit Monsieur Pourquoi, mon rayon de soleil qui fait de moi la plus fière des marraines …

A ceux que j'aurais aimé voir dans l'assemblée à cette soutenance. A ma grand-mère, j'espère que d'où tu es, tu es fière de moi. A mon parrain, j'ai pensé à toi à chaque mot que j'ai pu écrire dans cette thèse.

"I have something to believe in
Now that I know you believed in me …"

Newsies

"Once I was afraid, but then you came along.
Put your faith in me and I was challenged to be strong.
When I lost my way, you were there to see me through …"

Kinky Boots

"You're the reason I think this life might not be meaningless
You're my North Star, my path to grace […]
With you I never feel I'm out of place …"

If/Then

A ma binôme, pour tout. Et à Mr Henry et ses champignons ! Comme quoi, un champi, c'est pas bien grand mais ça peut entraîner le meilleur … Et le meilleur ! Les rapports de TP, les pétages de câble, les vacances, les gardes, les virées shopping, les repas chinois … Je suis sûre que si je commence à tout citer, ça remplira autant de pages que cette thèse, si ce n'est plus ! Merci d'avoir toujours été là, dans les hauts comme dans les bas … RDV l'année prochaine pour la tienne !! Binôme un jour, binôme toujours !!

A Hélène, qui nous a quitté pour des contrées plus ensoleillées (ou pas). Pour ces WE à me faire découvrir Lyon et nos bons moments partagés sur les bancs de la fac, et aussi en dehors.

Aux Neuneugeoises, Marion, Suzanne, Lavinia et Fannyméro, pour ces 6 beaux mois à Neufchâteau. Quelle meilleure façon de commencer l'internat qu'avec vous ? Ce stage n'aurait pas été le même sans vous …

Aux Verdunois. A Cindy et Elo pour nos soirées papotage entre filles, pour m'avoir prêté une oreille attentive pendant ces 6 mois … A Anne So pour ta gentillesse et ta présence. A Lulu, Chris, MAB, François, Manou et tous les autres pour les soirées ciné, les verres à l'Estam, les parties de Mario Kart, la soirée 90 et toutes les autres …

A tous les autres … Doublette, Fanny-Chou, ma Serena, Pauline, Wonder Woman, Julie, Darling, et toutes les personnes avec qui j'ai passé de bons moments, oasis de bonne humeur au milieu de ces années d'études et de boulot …

A tous les internes que j'ai côtoyé dans mon parcours … Aux « vieilles », Julie L, Julie B, Marine, Alexia, Laure Anne … Aux « docteurs » aka les « encore plus vieilles », Pauline H, Pauline L, Steph, … Et à tous les autres …

Aux externes que j'ai torturés, qui devaient rêver d'antibios après une matinée à les embêter … A Déborah pour tous ces bons souvenirs de Neuneu.

"And now, whatever way our stories end …
I know you have rewritten mine by being my friends […]
Who can say if I've been changed for the better,
I do believe I have been changed for the better.
But because I knew you,
I have been changed …
For good "

Wicked

A toutes les équipes pharmaceutiques et professionnels de santé que j'ai pu rencontrer pendant mon parcours.

A Mme Marie-Françoise Duvernoy et l'équipe de feue la PUI d'Hayange. Pour m'avoir fait découvrir l'exercice de la pharmacie hospitalière. Pour leur accueil si chaleureux et leur bonne humeur, pour les jours « cadeau » de révisions pour l'internat. Le dernier jour de stage, j'ai eu l'impression de quitter un membre de ma famille ; cette expérience reste à ce jour l'une des meilleures.

Au Dr Jean-Yves Bègue, pour m'avoir pris sous son aile durant mon stage clinique, pour m'avoir permis de mettre pour la première fois (et la dernière à ce jour) les pieds dans un bloc opératoire. Pour tout ce qu'il m'a transmis durant ces quelques mois. Ce fut un honneur et un plaisir de côtoyer un médecin aussi passionné par son métier.

Aux Dr Stéphane Gibaud et David Attivi de la PUI de Neufchâteau pour leur accueil. Au Dr Blandine Schrinner pour ses conseils avisés et son soutien. A Kris pour son sourire, Super Sylviane pour son écoute, Lorène pour sa bonne humeur, M'dame Edith pour son peps et toute l'équipe pour ces 6 mois passés parmi vous. A Suzy, Martine et Sylvie, ainsi qu'aux médecins d'UMCA, Mathilde et Patrick. Neuneu au fond, c'est comme les Chtis … On pleure quand on y va, mais on pleure tellement plus quand on en repart !

Aux Dr Maria Schwarzenbart et Vincent Meyer de la PUI de Sarreguemines, ainsi qu'à l'équipe du service Pharmacie-Stérilisation pour leur accueil. A Sandrine pour son écoute et son soutien. A Dom' et Dalaï Isa pour avoir été là, tout simplement.

Au Dr Jean-Pascal Collinot et à l'équipe de la PUI de Verdun pour leur accueil chaleureux. A Mme Dehove pour ces moments à refaire le monde et les études de pharmacie, pour tout ce que vous m'avez apporté humainement et professionnellement. A Mme la Cadre, pour ces séances de débriefing dans ton bureau qui m'ont manqué après mon départ.

Au Pr Feugier et à toute l'équipe médicale du service d'Hématologie pour ce dernier stage très enrichissant.

Au Dr Isabelle May pour son accueil au sein de la PUI du CHU de Brabois, ainsi qu'à toute l'équipe de Brabois Adultes et Brabois Enfants.

Au Dr Sophie Ménétré pour avoir toujours répondu présente lors de mes appels à l'aide en garde, et pour ta disponibilité. A l'équipe d'HE pour leur accueil et leur gentillesse.

Au Dr Emmanuelle Boschetti, maître Yoda des rétrocessions, pour tout ce que tu m'as appris avec ton enthousiasme communicatif, qui a même réussi le tour de force de me faire aimer les ventes, ce qui n'était pas gagné d'avance !

A tous les pharmaciens de Brabois pour ces mois à travailler à leurs côtés, et tout ce qu'ils m'ont transmis.

A toute l'équipe de préparateurs de la PUI de BA. A Cindy, Emilie, Amélie et Laet pour nos dimanches à courir pour faire les bons et à papoter. Aux choupinettes Emilie, Emeline, Gaelle, Elodie et Aurélia pour ce semestre aux ventes. A l'équipe des spécialités, Estelle, Josépha, Marie, et tous les autres … A tous ceux que je ne cite pas ici mais qui ont jalonné ce parcours braboisien de gentillesse et de professionnalisme.

“ I thank you one and all …
The ones who thought I’d fall …
Who taught me how to fail …
Who helped me to prevail …
I’m standing here today, you helped me find my way !”

Legally Blonde

Sommaire

Remerciements

Sommaire **1**

Liste des abréviations **3**

Table des illustrations **5**

Introduction **7**

I. **Rationnel de l'étude** **9**

1. Modalités de la chimiothérapie 9

a. Circuit de préparation des anticancéreux 9

b. Calcul des doses de chimiothérapie 10

2. Le Dose-Banding 11

a. Le concept 11

b. Doses individualisées VS dose-banding 18

c. Avantages du dose-banding 21

d. Limites du dose-banding 22

II. **Le Dose-Banding en pratique** **23**

1. Le berceau du Dose-Banding : expérience de la Grande Bretagne 23

2. Exportation du concept dans le reste du monde 24

3. Enquête sur la pratique du dose-banding 26

a. Objectif 26

b. Matériel et Méthode 26

c. Résultats 27

d. Discussion - Conclusion 30

III. **Extension du concept de dose-banding aux services d'Hépato-GastroEntérologie, Pneumologie et Neurologie du CHU de Nancy** **34**

1. Contexte - Objectif 34

2. Matériel et Méthode 34

3. Résultats 35

a. Sélection des molécules éligibles à la standardisation 35

b. Proposition de schémas de dose-banding 53

c. Mise en place dans les services de soins 60

4. Discussion 62

Conclusion **69**

Bibliographie **71**

Table des Annexes **79**

Annexes **80**

Liste des abréviations

5-FU : 5-Fluorouracile

ABVD : Doxorubicine, Bléomycine, Vinblastine, Dacarbazine

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANOCEF : Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française

ASC : Aire Sous la Courbe

BEACOPP : Bléomycine, Etoposide, Doxorubicine, Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine, Prednisone

BPP : Bonnes Pratiques de Préparations

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMF : Cyclophosphamide, Méthotrexate, 5-Fluorouracile

COP : Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone

DB : Dose-Banding

FEC : 5-Fluorouracile, Épirubicine, Cyclophosphamide

FOLFIRI : Acide folinique, 5-Fluorouracile, Irinotécan

FOLFIRINOX : Acide folinique, 5-Fluorouracile, Irinotécan, Oxaliplatine

FOLFOX : Acide folinique, 5-Fluorouracile, Oxaliplatine

GEMOX : Gemcitabine, Oxaliplatine

HDJ : Hospitalisation De Jour

HGE : Hépato-GastroEntérologie

IBW : Ideal Body Weight

LAL : Leucémie Aiguë Lymphoblastique

LMNH : Lymphome Malin Non Hodgkinien

NHS : National Health System

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

R-ACVBP : Rituximab, Doxorubicine, Cyclophosphamide, Vindésine, Bléomycine, Prednisone

R-CHOP : Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone

RCD : Rituximab, Cyclophosphamide, Dexaméthasone

RFC : Rituximab, Fludarabine, Cyclophosphamide

SC : Surface Corporelle

UCPC : Unité Centralisée de Préparation des Cytotoxiques

UV : Ultra Violet

Table des illustrations

Liste des figures

FIGURE 1 : PRINCIPE DES DOSES STANDARDISEES [13] 12
FIGURE 2 : SEQUENCE LOGARITHMIQUE DE DOSES AVEC UN ECART DE 5,7% ENTRE LES DOSES (D'APRES [15]) 15
FIGURE 3 : REPARTITION DES REPONSES AU QUESTIONNAIRE SELON LA ZONE GEOGRAPHIQUE 27
FIGURE 4 : REPARTITION DES REPONSES AU QUESTIONNAIRE PAR PAYS 28
FIGURE 5 : MODALITES DE REATTRIBUTION DES POCHES DE CHIMIOTHERAPIE 29
FIGURE 6 : REPARTITION DES DOSES DE 5-FU (BOLUS) PREPAREES PAR LA PUI DES HOPITAUX DE BRABOIS ET LA PUI DES HOPITAUX URBAINS DE JANVIER A OCTOBRE 2013 39
FIGURE 7 : REPARTITION DES DOSES DE 5-FU (DIFFUSEURS) PREPAREES PAR LA PUI DES HOPITAUX DE BRABOIS ET LA PUI DES HOPITAUX URBAINS DE JANVIER A OCTOBRE 2013 40
FIGURE 8 : REPARTITION DES DOSES DE BEVACIZUMAB PREPAREES PAR LA PUI DES HOPITAUX DE BRABOIS ET LA PUI DES HOPITAUX URBAINS DE JANVIER A OCTOBRE 2013 42
FIGURE 9 : REPARTITION DES DOSES DE CARBOPLATINE PREPAREES PAR LA PUI DES HOPITAUX DE BRABOIS ET LA PUI DES HOPITAUX URBAINS DE JANVIER A OCTOBRE 2013 43
FIGURE 10 : REPARTITION DES DOSES DE CYCLOPHOSPHAMIDE PREPAREES PAR LA PUI DES HOPITAUX DE BRABOIS ET LA PUI DES HOPITAUX URBAINS DE JANVIER A OCTOBRE 2013 44
FIGURE 11 : REPARTITION DES DOSES DE CYTARABINE PREPAREES PAR LA PUI DES HOPITAUX DE BRABOIS ET LA PUI DES HOPITAUX URBAINS DE JANVIER A OCTOBRE 2013 45
FIGURE 12 : REPARTITION DES DOSES DE DOXORUBICINE PREPAREES PAR LA PUI DES HOPITAUX DE BRABOIS DE JANVIER A OCTOBRE 2013 47
FIGURE 13 : REPARTITION DES DOSES DE GEMCITABINE PREPAREES PAR LA PUI DES HOPITAUX DE BRABOIS DE JANVIER A OCTOBRE 2013 48
FIGURE 14 : REPARTITION DES DOSES D'IRINOTECAN PREPAREES PAR LA PUI DES HOPITAUX DE BRABOIS DE JANVIER A OCTOBRE 2013 49
FIGURE 15 : REPARTITION DES DOSES DE METHOTREXATE PREPAREES PAR LES PUI DES HOPITAUX DE BRABOIS ET DES HOPITAUX URBAINS DE JANVIER A OCTOBRE 2013 51
FIGURE 16 : REPARTITION DES DOSES D'OXALIPLATINE PREPAREES PAR LA PUI DES HOPITAUX DE BRABOIS DE JANVIER A OCTOBRE 2013 52
FIGURE 17 : POMPES AUTOMATISEES POUR LA PREPARATION DES CHIMIOTHERAPIES : DISPOSITIFS REPEATER, DIANA™ ET SMARTFILLER (D'APRES [89, 90, 91]) 66
FIGURE 18 : SYSTEMES ROBOTISES POUR LA FABRICATION DES CHIMIOTHERAPIES : SYSTEMES APOTECA®, IV STATION® ONCO, PHARMAHELP® ET RIVA™ (D'APRES [93, 94, 95 ET 96]) 67

Liste des tableaux

TABLEAU I : COMPARAISON DES ESTIMATIONS DE SURFACE CORPORELLE SELON LA FORMULE UTILISEE (D'APRES [7]) 10
TABLEAU II : STANDARDISATION DES DOSES DE CYCLOPHOSPHAMIDE SELON LA METHODE DU DOSE-BANDING BASE SUR LA SURFACE CORPORELLE (SC) (D'APRES [7]) 13
TABLEAU III : STANDARDISATION DES DOSES DE METHOTREXATE SELON LA METHODE DU DOSE-BANDING BASE SUR LA DOSE CALCULEE A PARTIR DE LA SURFACE CORPORELLE (D'APRES [7]) 14
TABLEAU IV : STANDARDISATION LOGARITHMIQUE DES DOSES DE CHIMIOTHERAPIE (D'APRES [16]) 16
TABLEAU V : STANDARDISATION DES DOSES DE FLUOROURACILE (5-FU) (D'APRES [12]) 17
TABLEAU VI : SCHEMA POSOLOGIQUE DE LA CAPECITABINE DANS LES CANCERS GASTRIQUES AVANCES (DOSE : 1000 MG/M², DEUX FOIS PAR JOUR) [13] 20
TABLEAU VII : RESUME DES REPONSES AU QUESTIONNAIRE 28
TABLEAU VIII : MODALITES DE MISE EN PRATIQUE DU DB DANS LES HOPITAUX EUROPEENS 30
TABLEAU IX : PREPARATIONS REALISEES PAR LES PUI DU CHU DE NANCY DE JANVIER A OCTOBRE 2013 36
TABLEAU X : STABILITE EN SOLUTION DES 13 MOLECULES FAISANT L'OBJET D'AU MOINS 10 PREPARATIONS PAR SEMAINE 38
TABLEAU XI : STANDARDISATION DES PERFUSIONS DE 5-FLUOROURACILE 53
TABLEAU XII : STANDARDISATION DES DIFFUSEURS DE 5-FLUOROURACILE 54
TABLEAU XIII : STANDARDISATION DES PERFUSIONS DE BEVACIZUMAB 55
TABLEAU XIV : STANDARDISATION DES PERFUSIONS DE CARBOPLATINE 56
TABLEAU XV : STANDARDISATION DES PERFUSIONS DE CYCLOPHOSPHAMIDE 57
TABLEAU XVI : STANDARDISATION DES PERFUSIONS DE GEMCITABINE 58
TABLEAU XVII : STANDARDISATION DES PERFUSIONS D'IRINOTECAN 59
TABLEAU XVIII : STANDARDISATION DES PERFUSIONS D'OXALIPLATINE 59

Introduction

Actuellement, de plus en plus de cures de chimiothérapie sont réalisées en Hospitalisation De Jour (HDJ). Ces structures accueillent de nombreux patients chaque jour et présentent de nombreux avantages pour le patient comme pour l'établissement de soins (diminution du temps passé à l'hôpital, moindres coûts engendrés, …). Entre les analyses biologiques, l'examen clinique, l'entretien médical, la fabrication de la ou des poches de chimiothérapie, le temps de passage et les formalités de sortie, l'attente est parfois longue pour les patients.

De plus, la charge de travail générée par les HDJ est concentrée sur une courte période, imposant à la pharmacie un pic d'activité journalier qui augmente encore les délais de dispensation des perfusions. Ces situations sont également source de stress, pour le personnel pharmaceutique comme pour le personnel soignant, et peuvent mener à des erreurs médicamenteuses évitables.

Afin de diminuer le temps d'attente des patients et de lisser le flux d'activité au niveau de la pharmacie, plusieurs solutions sont adoptées selon les établissements : automatisation de la production, préparation à l'avance, standardisation des doses. Ce dernier concept, appelé également « dose-banding » (DB), a été initié en Grande Bretagne vers la fin des années 1990 et développé dans les années 2000. Il est particulièrement mis en place Outre-Manche, mais semble peu implanté ailleurs. Pourtant, les bénéfices du DB ont été décrits dans la grande majorité des établissements où il est instauré.

La pharmacie du site de Brabois Adultes du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nancy pratique la standardisation des doses de chimiothérapie pour le service d'HDJ d'Hématologie depuis 2011 sur 4 molécules : le rituximab, le bortezomib, l'azacitidine et la vincristine. La fusion de l'unité de chimiothérapie avec les unités de fabrication de l'Hôpital d'Enfants et des Hôpitaux Urbains a impliqué une augmentation de la production, à effectifs constants. C'est pourquoi l'extension du concept du DB aux autres HDJ de Pneumologie et

d'Hépato-GastroEntérologie (HGE), ainsi qu'au service de Neurologie nous est apparue comme une solution face à ce surcroît d'activité.

Nous traiterons tout d'abord dans une première partie du concept du DB, ainsi que des différentes expériences retrouvées dans la littérature. Nous dresserons ensuite un état des lieux des pratiques au travers d'une enquête menée auprès des pharmacies européennes. Enfin, dans un troisième temps, nous aborderons l'extension du dose-banding aux services de Pneumologie, HGE et Neurologie du CHU de Nancy.

I. Rationnel de l'étude

1. Modalités de la chimiothérapie

a. Circuit de préparation des anticancéreux

La préparation des poches de chimiothérapie fait suite à une prescription médicale individuelle, basée sur la taille et le poids du patient. Cette préparation magistrale, conformément aux Bonnes Pratiques de Préparation, se fait de façon extemporanée, au sein d'une Unité Centralisée de Préparation des Cytotoxiques (UCPC) d'une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI), par un personnel formé à la manipulation des produits cytotoxiques et à la reconstitution de médicaments stériles. Quand la préparation est terminée, des contrôles qualitatifs et quantitatifs sont alors mis en œuvre sur les perfusions par le biais de différentes techniques analytiques (Analyse par Injection en Flux continu couplé à une détection à barrettes de diodes, MultiSpec UV et Infrarouge, …) afin de garantir la nature et la concentration de la molécule présente dans la poche. Les préparations sont ensuite libérées par le pharmacien responsable de l'UCPC et délivrées au service pour être posées au patient.

Les cures de chimiothérapie peuvent être administrées au patient dans un service de soins ou dans certains cas, à domicile, mais la majorité d'entre elles sont réalisées en hospitalisation de jour. Ce type de prise en charge tend à se développer dans la plupart des hôpitaux, présentant des avantages aussi bien pratiques pour le personnel de soins et pour le patient (diminution du temps passé à l'hôpital), qu'économiques (un séjour en hospitalisation de jour coûte moins cher qu'une hospitalisation conventionnelle). Chaque cure peut comprendre plusieurs perfusions différentes, et chaque service de soins prend en charge quotidiennement de nombreux patients sous chimiothérapie. Le flux de préparations est régulé par l'arrivée des prescriptions médicales et est rarement continu sur une journée d'activité ; il est une succession de creux et de pics durant lesquels la charge de travail pour la pharmacie est importante et peut être source d'erreurs. Ceci génère également des temps d'attente non négligeables pour le patient, pouvant atteindre parfois plusieurs heures [1, 2].

b. Calcul des doses de chimiothérapie

La dose optimale d'anticancéreux administrée est la dose produisant un effet anti-tumoral maximal associé à un niveau de toxicité acceptable. Au début de l'utilisation des agents cytotoxiques, le calcul de la dose était basé sur le poids des patients [3]. A partir des années 1960, suite aux publications de Pinkel [4] et Freireich et al. [5], a été introduit le calcul des doses en fonction de la surface corporelle. Cette solution présente néanmoins plusieurs inconvénients. En effet, la surface corporelle, dépendante du poids et de la taille des patients, est estimée à l'aide d'une formule, et non mesurée. Il existe plusieurs formules, donnant différents résultats (Tableau I). La formule de Du Bois et Du Bois, qui est la plus communément utilisée, n'est basée que sur 9 sujets [6]. Par ailleurs, la relation entre surface corporelle, dose de cytotoxique délivrée au niveau tumoral et toxicité demeure encore floue. [3, 7]

Tableau I : Comparaison des estimations de surface corporelle selon la formule utilisée (d'après [7])

	Taille (en m)	**1,7**	**1,4**	**2**
	Poids (en kg)	75	120	60
Surface corporelle (m²) selon la formule				
Du Bois & Du Bois	$SC = 0{,}20247 \times T^{0,725} \times P^{0,425}$	1,86 m²	1,98 m²	1,91 m²
Mosteller	$SC = ((T \times P)/3600)^{1/2}$	1,88 m²	2,16 m²	1,82 m²
Haycock	$SC = 0{,}024265 \times T^{0,3964} \times P^{0,5378}$	1,89 m²	2,26 m²	1,79 m²
Gehan & George	$SC = 0{,}0235 \times T^{0,42246} \times P^{0,51456}$	1,90 m²	2,23 m²	1,81 m²
Boyd	$SC = 0{,}0003207 \times T^{0,3} \times P \times 10^{3\,(0,7285 - (0,0188 \times \log(P \times 1000)))}$	1,91 m²	2,32 m²	1,77 m²

Pour certains agents cytotoxiques, d'autres paramètres sont utilisés pour calculer la dose à administrer comme le débit de filtration glomérulaire pour le carboplatine ou le poids pour le trastuzumab.

Pour certains anticancéreux administrés par voie orale comme les thérapies ciblées, les posologies sont fixes et ne sont pas corrélées à la surface corporelle.

L'utilisation de la surface corporelle comme base pour le calcul des doses de chimiothérapie repose sur le principe que les capacités d'élimination sont proportionnelles à la surface corporelle et que, pour obtenir les mêmes concentrations plasmatiques, les doses doivent être rapportées à ce paramètre [8]. En pratique, plusieurs études ont réfuté ce postulat. En 1990 déjà, Grochow et al. ont étudié la corrélation entre paramètres pharmacocinétiques et poids, taille et surface corporelle pour 9 anticancéreux [9]. La conclusion était que « la normalisation des doses à un de ces 3 paramètres n'avait qu'un intérêt limité et que la surface corporelle n'était pas plus utile que le poids ou la taille seuls » [8]. En 2002, l'équipe de Sharyn Baker montrait que le calcul des doses selon la surface corporelle ne réduisait la variabilité inter-patient de la clairance que pour 5 agents anticancéreux sur les 33 étudiés [10]. Ils suggéraient alors que d'autres stratégies de détermination de doses devraient être envisagées.

2. Le dose-banding

a. Le concept

Le dose-banding (DB) est un concept anglo-saxon, initié vers la fin des années 1990 à l'hôpital de Birmingham (Royaume Uni) et développé par le Pr Graham Sewell dans les années 2000 [11 ; 12]. Il est défini comme un « système par lequel, suivant un accord entre la pharmacie et les prescripteurs, les doses calculées d'anticancéreux injectables sont arrondies à une dose standard pré-déterminée supérieure ou inférieure. La variation entre la dose standardisée et la dose calculée ne doit pas excéder 5%. La dose standardisée sera alors administrée au moyen d'une ou plusieurs perfusions ou seringues fabriquées par la pharmacie. » [12]. Le principe est illustré dans la Figure 1 : les doses calculées comprises entre 875 et 924 mg seront arrondies à 900 mg ; les doses calculées comprises entre 925 et 975 mg seront arrondies à 950 mg. L'écart entre la dose standardisée et les bornes de chaque bande ne dépassera pas 5%.

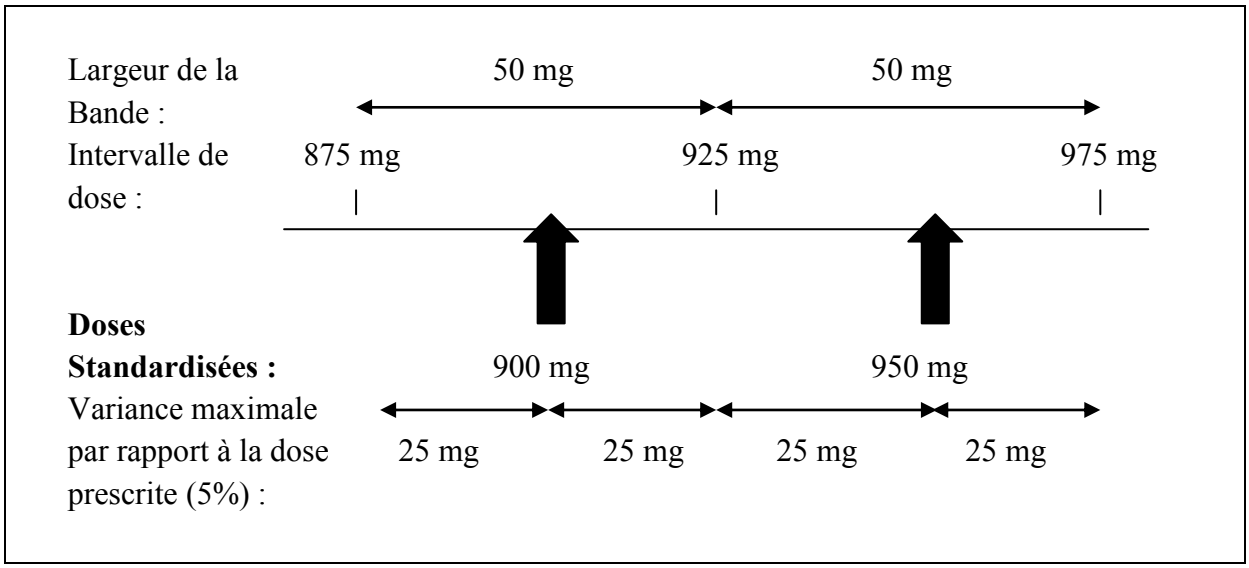


Figure 1 : Principe des doses standardisées [13]

Suivant le concept anglo-saxon, il existe différentes approches de dose-banding.

- Le DB basé sur la surface corporelle

La surface corporelle du patient est arrondie à la décimale supérieure ou inférieure et la dose de cytotoxique à administrer est ensuite calculée à partir de cette valeur, comme dans l'exemple qui suit, extrait des tables de dose-banding utilisées dans un établissement écossais (Tableau II). Dans cet exemple, les doses calculées pour la posologie de 600 mg/m² ont été arrondies (850 mg à la place de 840 mg pour une SC à 1,4 m² par exemple), probablement afin de faciliter la mémorisation des doses par les prescripteurs.

Tableau II : Standardisation des doses de cyclophosphamide selon la méthode du dose-banding basé sur la surface corporelle (SC) (d'après [7])

Dose mg/m²					
		500		600	
SC (m²)	Gamme de SC (m²)	Dose (mg)	Variance % (Max)	Dose (mg)	Variance % (Max)
1,4	1,40 - 1,44	700	2,7	850	1,6
1,5	1,45 - 1,54	750	3,4	900	3,4
1,6	1,55 - 1,64	800	3,2	950	3,5
1,7	1,65 - 1,74	850	3,0	1000	4,2
1,8	1,75 - 1,84	900	2,9	1100	4,8
1,9	1,85 - 1,94	950	2,7	1150	3,6
2,0	1,95 - 2,04	1000	2,6	1200	2,6
2,1	2,05 - 2,14	1050	2,4	1250	2,6
2,2	2,15 - 2,2	1100	2,3	1300	0,7

- Le DB basé sur l'agent anticancéreux

La dose de cytotoxique calculée à partir de la surface corporelle estimée est arrondie à la dose standard supérieure ou inférieure, comme dans l'exemple qui suit, extrait des tables de dose-banding éditées par le réseau oncologique du Dorset (Angleterre) (Tableau III).

Tableau III : Standardisation des doses de méthotrexate selon la méthode du dose-banding basé sur la dose calculée à partir de la surface corporelle (d'après [7])

Gamme de doses calculées (mg)	Dose standard (mg)	Variance maximale (%)
0 - 7,5	5	33
7,6 - 11,2	10	24
11,3 - 13,7	12,5	9,6
13,8 - 17,5	15	14,3
17,6 - 22,5	20	12
22,6 - 27,5	25	9,6
27,6 - 32,5	30	8
32,6 - 37,5	35	6,9
37,6 - 42,5	40	6
42,6 - 47,5	45	5,3
47,6 - 52,5	50	4,8
52,6 - 57,5	55	4,4
57,6 - 61,5	60	4
61,6 - 65	62,5	3,8
65,1 - 70	67,5	3,6
70,1 - 73,7	72,5	3,3
73,8 - 77,5	75	3,2
77,6 - 82,5	80	3
82,6 - 89,4	85	4,9

Dans cet exemple, afin de limiter le nombre de doses standardisées, les doses les plus faibles s'écartent de plus de 5% de la dose calculée. Les auteurs précisent que l'acceptabilité d'une variance aussi importante d'un point de vue clinique doit être envisagée avec les prescripteurs. Dans cette méthode, comme dans la précédente, les doses standardisées sont spécifiques à un anticancéreux et l'écart entre dose calculée et dose standardisée augmente d'autant plus que la dose calculée est faible.

En pratique, l'utilisation de l'un ou l'autre des schémas est équivalente pour le patient en termes cliniques [14]. Le principal écueil à éviter est celui du double arrondi, à la fois de la surface corporelle puis de la dose. Pour pallier ce risque, l'établissement de tables de DB, validées par l'équipe pharmaceutique et les prescripteurs est fondamental [14].

- Le DB logarithmique

Cette méthode permet de conserver une variance fixe entre dose calculée et dose standardisée, de sorte que les patients recevant des doses faibles d'anticancéreux ou des doses fortes, sont sujets au même écart par rapport à la dose calculée [15].

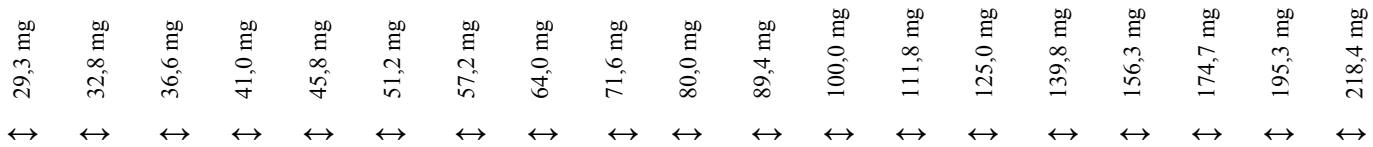


Figure 2 : Séquence logarithmique de doses avec un écart de 5,7% entre les doses (d'après [15])

Les doses standardisées comme dans la Figure 2 sont difficiles à mettre en œuvre d'un point de vue pratique et peuvent être arrondies comme suit, afin de faciliter la prescription et la préparation.

Tableau IV : Standardisation logarithmique des doses de chimiothérapie (d'après [16])

Limite inférieure de l'intervalle (mg)	Dose prescrite (mg)	Limite supérieure de l'intervalle (mg)
85	89	**94,9**
95	100	**105,9**
106	112	**117,9**
118	125	**131,9**
132	140	**147,9**
148	156	**164,9**
165	175	**184,9**
185	195	**206,9**
207	218	**230,9**

L'avantage principal de cette méthode est qu'elle permet un seul schéma de standardisation applicable à l'ensemble des agents anticancéreux, mais également à différents centres. Par ailleurs, cela simplifie également l'arrondissement des doses par les prescripteurs et donc diminue le risque d'erreurs [16]. Cependant, l'arrondissement des doses comme dans le Tableau IV entraîne une augmentation de l'écart entre la dose calculée et la dose standardisée, ici porté à 6%. De même, il est moins aisé pour les prescripteurs de travailler selon un schéma où les doses ne sont pas des chiffres « ronds » tels que 700, 750 ou 800 mg et cela nécessite donc un changement plus important de leurs pratiques et donc un temps d'adaptation plus long.

Selon la définition de Graham Sewell, « la dose standardisée [est] alors administrée au moyen d'une ou plusieurs perfusions ou seringues fabriquées par la pharmacie ». Selon cette définition, l'administration d'une dose de chimiothérapie peut se faire au moyen de plusieurs seringues ou perfusions au lieu d'une seule perfusion classique. Cette approche permet de limiter le nombre de dosages fabriqués par la pharmacie, puisqu'en combinant les seringues entre elles, il est possible d'obtenir l'ensemble des doses standardisées prévues dans le schéma de dose-banding, comme décrit dans le Tableau V.

Tableau V : Standardisation des doses de Fluorouracile (5-FU) (d'après [12])

Gamme de doses calculées (mg)	Dose standardisée (mg)	Seringues utilisées [1]
776-825	**800**	**400 mg + 400 mg**
826-875	**850**	**250 mg + 600 mg**
876-925	**900**	**400 mg + 500 mg**
926-975	**950**	**250 mg + 300 mg + 400 mg**
976-1025	**1000**	**500 mg + 500 mg**

[1] Dans cet exemple, les seringues sont dosées à 250, 300, 400, 500 ou 600 mg.

Cependant, cette méthode peut être source d'erreurs, et représenter une charge de travail supplémentaire pour le personnel infirmier. Ainsi, certains établissements ont développé leur schéma de dose-banding où la dose standardisée est administrée en une seule perfusion ou seringue [17].

- Le DB adapté

Cette méthode consiste pour les cliniciens à prescrire la chimiothérapie de façon anticipée, afin que la pharmacie prépare en avance la perfusion nominativement. Le jour de la cure, le médecin donne son « ok chimio » et la poche peut partir immédiatement dans le service. Cependant, dans l'hypothèse où le prescripteur ne donne pas son accord pour passer la chimiothérapie, la perfusion est jetée. C'est alors que la standardisation des doses est nécessaire ; en effet, si le médecin prescrit une dose standardisée, et non une dose adaptée à la surface corporelle du patient, la poche peut être réattribuée ultérieurement par la pharmacie à un autre patient qui bénéficiera de la même dose standardisée [17]. Ce procédé est sous la responsabilité du pharmacien en charge de l'UCPC et doit alors faire l'objet de procédures sécurisées définissant les modalités de la réattribution afin d'éviter tout risque d'erreurs [18].

b. Doses individualisées VS dose-banding

La principale limite à la mise en place du DB est l'adhésion des prescripteurs au procédé. Même si la plupart des prescripteurs s'accordent sur le point qu'une variation maximale de 5 voire 10% entre la dose théorique et la dose standardisée est acceptable, le risque de sous-dosage est une réelle préoccupation chez certains médecins [19]. Cependant, cet avis est à nuancer en fonction de la situation clinique. Les résultats d'une enquête menée auprès de prescripteurs australiens dans le contexte du cancer colorectal montrent que 33% d'entre eux sont ouverts à l'arrondissement des doses dans une limite de 10% dans les situations adjuvantes et 78% dans les situations métastatiques [20].

Le peu de publications démontrant l'équivalence pour le patient en termes d'efficacité est le principal frein. Quelques études cependant ont été menées dans ce sens. L'équipe du Dr Chatelut a réalisé un travail comparant les aires sous la courbe (ASC) obtenues pour 6 agents cytotoxiques dans les 3 situations suivantes : administration d'une dose calculée selon la surface corporelle, administration d'une dose standardisée dose-banding et administration d'une dose fixe selon des critères pharmacocinétiques [21]. Les produits étudiés étaient le paclitaxel, le docétaxel, l'irinotécan, le topotécan, le cisplatine et la doxorubicine, molécules largement utilisées dans de nombreuses indications en oncologie. Si pour 4 molécules sur 6, la précision par rapport à une ASC cible était meilleure avec des doses calculées sur la surface corporelle par rapport aux doses fixes, en revanche, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les doses calculées sur la surface corporelle et les doses standardisées DB.

De même, l'équipe du Dr Jenkins a étudié l'impact de l'arrondissement des doses de 5-fluorouracile, épirubicine et cyclophosphamide (protocole FEC, protocole de chimiothérapie de référence utilisé dans le cancer du sein) sur les effets indésirables subis par les patientes [22]. Deux cohortes de patientes étaient suivies, l'une recevant des doses calculées selon leur surface corporelle, et l'autre des doses calculées selon un algorithme d'arrondissement de doses, tout en restant dans une limite de 5% de la dose théorique calculée selon la surface corporelle, soit la limite adoptée dans le DB. Aucune différence significative en termes de survenue et de sévérité d'effets indésirables n'a été montrée chez les patientes recevant une dose arrondie supérieure à la dose théorique calculée. Un suivi à plus long terme

a été mis en place pour déterminer l'incidence sur les rechutes dans les deux groupes de patientes, dont les résultats ne sont pas encore connus à ce jour.

L'arrondissement des doses de chimiothérapie à une dose supérieure ou inférieure s'observe déjà en pratique. En effet, selon la valeur de la surface corporelle, certains praticiens arrondissent les doses calculées à la décimale, voire à l'unité. De plus, en fonction de la concentration de la spécialité utilisée, les volumes de cytotoxiques prélevés peuvent également être arrondis afin de rendre la mesure possible selon la précision du matériel de préparation.

Par ailleurs, il existe une imprécision directement liée aux produits et au matériel utilisé. En effet, la recommandation 3AQ11a8 rédigée par l'Agence Européenne du Médicament stipule que « l'écart maximal acceptable de la teneur en principe actif des produits finis ne peut pas dépasser +/- 5% au moment de la fabrication ». Ceci signifie qu'avant même de réaliser la préparation, il existe déjà une variation dans la concentration de la spécialité utilisée. De même, les volumes morts des aiguilles et des perfusions sont également une source d'imprécision, ainsi que le manipulateur lui-même. Cependant, ces modifications entraînent une variation négligeable par rapport à la dose théorique [13].

Dans le domaine des anticancéreux administrés par voie orale, les dosages disponibles sur le marché ne permettent pas toujours d'administrer exactement la dose calculée selon la surface corporelle. C'est notamment le cas de la capécitabine (Xeloda®), prescrite dans les cancers colorectaux, gastriques et mammaires, dont les comprimés sont dosés à 150 et 500 mg. La dose calculée est alors arrondie à la dose la plus proche qu'il est possible d'administrer en combinant les deux dosages de comprimés.

Tableau VI : Schéma posologique de la capécitabine dans les cancers gastriques avancés (dose : 1000 mg/m², deux fois par jour) [13]

Surface corporelle (m^2)	Dose quotidienne calculée (mg)	Dose quotidienne administrée (mg)	Variance (%)
≤ 1,26	2520	2300	**- 8,73**
1,27 - 1,38	2540 – 2760	2600	**+ 2,36 à - 5,80**
1,39 - 1,52	2780 – 3040	2900	**+ 4,32 à - 4,61**
1,53 - 1,66	3060 – 3320	3200	**+ 4,58 à - 3,61**
1,67 - 1,78	3340 – 3560	3500	**+ 4,79 à - 1,69**
1,79 - 1,92	3580 – 3840	3600	**+ 0,56 à - 6,25**
1,93 - 2,06	3860 – 4120	4000	**+ 3,63 à - 2,91**
2,07 - 2,18	4140 – 4360	4300	**+ 3,86 à - 1,38**
≥ 2,19	4380	4600	**+ 5,02**

Dans certains cas, il n'y a pas d'avantage mesuré à administrer une dose calculée en fonction de la surface corporelle par rapport à une dose fixe [23]. Parfois, comme c'est le cas pour la capécitabine, il est même possible de standardiser les doses sans qu'il y ait de retentissement clinique en termes d'efficacité [24]. D'autres thérapeutiques, comme le gefitinib ou l'imatinib, ont des posologies fixes administrées quelle que soit la surface corporelle du patient.

Dans le calcul de la surface corporelle, les différents praticiens ne prennent pas en compte les mêmes paramètres. Quelle que soit la formule utilisée, celle-ci fait intervenir le poids du patient. Chez les patients obèses, la question de l'utilisation du poids réel ou du poids idéal se pose. Ce dernier (Ideal Body Weight ou IBW) est défini ainsi : « le poids perçu comme étant le plus sain pour un individu, déterminé principalement en fonction de sa taille, et pondéré par le sexe, l'âge, et le degré de développement musculaire » [25]. Il existe différentes formules de calcul afin de le définir mais elles diffèrent selon les établissements et les praticiens [26, 27]. Ensuite, selon que le praticien utilise le poids idéal ou le poids réel, l'écart entre les doses peut atteindre jusqu'à 20% [20]. De même, certains prescripteurs

plafonnent la surface corporelle à 2 m² ce qui implique un sous-dosage fréquent chez les patients obèses pouvant se traduire par une perte de chance en terme de survie [28, 29].

Le calcul des doses de médicaments anticancéreux devrait prendre en compte le polymorphisme génétique qui est au cœur de la variabilité individuelle des paramètres pharmacocinétiques de métabolisme et d'élimination [10]. Par exemple, certains patients présentant des allèles particuliers du gène codant pour différentes enzymes (dihydropyrimidine dehydrogenase, thiopurine-methyltransferase, uridine-diphosphate glucuronidase) sont plus sujets aux toxicités générées respectivement par le 5-fluorouracile, la 6-mercaptopurine et l'irinotécan [30]. De même, la perte d'activité du gène p53 entraîne une résistance au 5-fluorouracile dans les cancers colo-rectaux, ainsi qu'au cisplatine dans les cancers ovariens [31]. Dans l'idéal, il faudrait pour chaque individu effectuer un génotypage et un monitoring afin de déterminer pour chaque patient et chaque produit, la potentielle efficacité de celui-ci, en plus de l'aire sous la courbe, ce qui permettrait d'ajuster au plus près la dose à administrer [32]. Les techniques de dosage et les moyens mis à disposition à l'heure actuelle ne permettent pas d'avoir recours à ces méthodes en routine. La prescription de doses individualisées en fonction de la surface corporelle n'est donc qu'apparente. A partir de ce constat, le principal obstacle à l'utilisation du DB n'est scientifiquement pas recevable.

c. Avantages du dose-banding

La pratique du DB est bien connue outre-Manche où plus de 80% des oncologues sont familiers du concept [19]. L'expérience britannique a permis de dégager de nombreux avantages à l'utilisation de ce système. Les doses standardisées permettent une fabrication à l'avance des perfusions par la pharmacie ; une préparation par campagne entraîne une diminution des pertes de médicaments, tout en diminuant le risque d'erreur de préparation, le risque de contamination croisée entre différents produits, et permettant un contrôle qualité prospectif. L'autre avantage majeur est qu'une préparation à l'avance permet de réduire considérablement le temps d'attente des patients entre le moment où le médecin prescrit le traitement et celui où la perfusion est posée. L'instauration du dose-banding dans un centre anticancéreux britannique a ainsi diminué le temps d'attente des patients de plus de 60% et réduit le gaspillage de cytotoxique de 100% [33]. Cette pratique permet également de planifier une administration quel que soit le jour de la semaine, voire de traiter les patients à domicile [14 ; 34 ;35 ;36 ;37].

d. Limites du dose-banding

Certaines situations ne sont pas adaptées au DB. L'oncologie pédiatrique est un domaine qui s'y prête peu en raison des écarts de poids parfois importants d'un enfant à l'autre. De plus, la population pédiatrique génère moins de volume de préparation que la population adulte ; la nécessité du recours au dose-banding est alors moindre. Par ailleurs, il semble préférable chez les sujets obèses ou au contraire cachectiques de recourir à une méthode de calcul de dose individuelle. Enfin, peu d'essais cliniques intègrent le dose-banding dans leurs protocoles d'emblée ; il n'est donc pas possible de l'appliquer dans ces situations [14].

Sur un plan pratique, le DB ne peut s'appliquer dans tous les établissements et pour toutes les molécules. Pour que le DB soit intéressant à mettre en place pour un agent cytotoxique donné, il faut que celui-ci fasse l'objet d'un volume de production suffisamment important (au moins 5 perfusions par semaine, soit 250 par an, d'après le Dr Escalup de l'Institut Curie [21]). Par ailleurs, la gamme de dosages fabriqués ne doit pas être trop étendue pour limiter le nombre de doses standards mis en place, de sorte que chacune d'entre elles soit préparée assez fréquemment afin, si besoin, de pouvoir réattribuer les poches avant leur date de péremption. Enfin, le médicament considéré doit avoir une stabilité relativement étendue après reconstitution et dilution pour permettre un stockage sur une longue durée [21].

II. Le Dose-Banding en France et ailleurs

1. Le berceau du Dose-Banding : expérience de la Grande Bretagne

Dès la fin des années 1990, l'équipe de James Baker de l'Hôpital Universitaire de Birmingham entreprend des démarches de rationalisation de la production des perfusions d'anticancéreux, afin d'éviter aux praticiens d'être débordés et aux patients d'attendre leur chimiothérapie pendant plus de 4 heures. La solution envisagée était alors la préparation anticipée des chimiothérapies et l'établissement d'un système de doses standardisées basé sur la surface corporelle. Le protocole CMF (Cyclophosphamide, Méthotrexate et 5-Fluorouracile), utilisé dans le cancer du sein, jugé comme le protocole le plus fréquemment prescrit, a été choisi pour conduire l'expérience. Les seringues de méthotrexate et de 5-fluorouracile étaient alors fournies directement par le laboratoire Baxter ; la pharmacie était en charge de leur étiquetage avant dispensation au service de soins. La mise en place du concept a permis de standardiser 95% de la production et de réduire le délai de délivrance des chimiothérapies à 15 minutes, mais également d'augmenter le nombre de patients traités [11].

En 2001, reprenant les travaux effectués à Birmingham, Richard Plumridge et Graham Sewell établissent la définition du dose-banding et posent les bases du concept. Ils introduisent alors la notion de nécessité d'une stabilité microbiologique, chimique et physique suffisante. En plus des trois agents standardisés par l'équipe de James Baker, ils évoquent la doxorubicine et l'épirubicine comme cytotoxiques potentiellement standardisables, car fréquemment prescrits et disposant de données de stabilité suffisantes [12]. En parallèle, ils réalisent des études de stabilité sur le carboplatine afin de permettre une éventuelle standardisation [38 ;39].

En 2003, l'équipe de Fiona MacLean, du Centre Oncologique d'Edimbourg publie à son tour sur son expérience de dose-banding. Se basant sur les travaux précédemment cités, elle standardise également le cyclophosphamide, le méthotrexate et le 5-fluorouracile. Les conventions imposaient un délai maximum de 15 minutes par rapport à l'heure prévue

d'administration pour la délivrance des perfusions de chimiothérapie, qui n'était pas respecté dans 8,5% des cas. La mise en place du DB a permis de faire chuter ce taux à 4,8% et a permis au centre, tout comme à Birmingham, d'accueillir un plus grand nombre de patients [40].

Le concept se développe au fil des années en Grande Bretagne. En 2010, le réseau des pharmaciens oncologiques anglais propose un guide pour la mise en place du dose-banding en chimiothérapie dans les UCPC, qui explique que tout médicament dont la posologie est en mg/m², qui est stable à long terme et qui est utilisé fréquemment est un candidat à la standardisation [7]. En 2013, le réseau oncologique d'Angleterre du Nord édite, sous l'égide du National Health System (NHS), des recommandations pour le dose-banding en chimiothérapie. Ils placent alors la stabilité des produits comme étant la clé pour standardiser la fabrication d'un agent anticancéreux et proposent comme candidats au dose-banding le cyclophosphamide, la doxorubicine, l'épirubicine, le 5-fluorouracile (bolus et infuseurs), le methotrexate, le carboplatine, la gemcitabine et l'oxaliplatine, ainsi que le paclitaxel, le rituximab et le trastuzumab.

2. Exportation du concept dans le reste du monde

Le concept de dose-banding est relativement méconnu au-delà des frontières britanniques, notamment outre-Atlantique. La mise en application au centre oncologique canadien de Juravinski par l'équipe du Dr Hirte a vu des résultats moins marqués que dans les expériences anglaises. La standardisation du 5-fluorouracile et de la leucovorine (médicament non cytotoxique, utilisé dans le cancer colorectal en association avec le 5-FU) n'a pas permis de diminuer le temps de dispensation, et seulement faiblement le temps d'attente moyen du patient. Ce résultat serait dû principalement au fait que les préparations de ces deux médicaments sont rapides. Néanmoins, les auteurs supposent qu'une diminution non négligeable du temps de dispensation pourrait être observée si le concept était appliqué à d'autres produits et d'autres protocoles [41].

En Europe, la pratique de la standardisation des doses semble plus répandue. L'équipe de Dinne Leth-Miller, du Rigshospitalet de Copenhague (Danemark) standardise avec succès

depuis 2005 trois agents anticancéreux : l'épirubicine, le cyclophosphamide et le 5-FU. Suite à cette première étape, elle a ensuite étendu la standardisation à la gemcitabine, ce qui a permis à nouveau de diminuer le temps d'attente des patients tout en lissant les flux d'activité au niveau de la production par la pharmacie [42].

Au Centre Hospitalier Universitaire de Lausanne (Suisse), une standardisation des infuseurs de 5-FU est en place depuis 2012. Celle-ci a permis de passer de 52 doses différentes à 4 doses standards, couvrant en théorie 92% de la production. Après une phase d'essai de 6 mois, les résultats préliminaires montraient que 86,5% des infuseurs étaient des préparations standardisées, avec seulement 1% d'infuseurs détruits (contre 3,5% auparavant). Le retentissement sur le temps d'attente des patients est encore à l'étude [43].

Une étude préliminaire à la mise en place du dose-banding a été réalisée au Centre Hospitalier Universitaire de Dinant (Belgique) en 2014, afin d'identifier les molécules éligibles à la standardisation. Prenant en compte la fréquence de prescription, la stabilité physico-chimique des préparations, la récurrence des doses prescrites et les économies potentielles, la standardisation a été jugée envisageable uniquement si plus de 60% des doses prescrites pouvaient être substituées au moyen de 3 doses standardisées, et si l'agent anticancéreux faisait l'objet d'au moins une dispensation par semaine. Suite à cette analyse, 7 molécules (doxorubicine, 5-FU, gemcitabine, paclitaxel, rituximab, trastuzumab et vinorelbine) ont été sélectionnées pour une potentielle standardisation [44].

En France, le dose-banding a fait son apparition vers la fin des années 2000. Comme au CHU de Dinant, l'hôpital Saint Louis et l'Institut Curie à Paris ont réalisé une étude de faisabilité quant à la standardisation de certains agents anticancéreux. Celle-ci était jugée envisageable si l'agent en question avait une stabilité suffisante, si elle permettait de réaliser des économies, et si l'agent anticancéreux faisait l'objet de 250 préparations par an au moins, soit 5 par semaine. Au total, 6 molécules ont été retenues : la gemcitabine, le docétaxel, le pémétrexed, la vinorelbine, le trastuzumab et le rituximab. Cependant, afin de limiter le nombre de doses standards à un maximum de 5, la variation observée entre dose calculée et dose standardisée était parfois portée à 10%, variation qui a néanmoins été approuvée par les cliniciens. Le concept anglais fait ici l'objet d'une adaptation ; en effet, l'administration du produit en plusieurs seringues ayant été jugée trop à risque, la dose standardisée est préparée dans un seul contenant [21].

Au Centre Hospitalier Régional de Metz-Thionville, l'équipe du Dr Véronique Noirez a mis en place une standardisation des doses de 5-FU plus proche du concept original de dose-banding. Trois dosages différents ont été choisis (100 mg, 600 mg et 800mg), qui permettaient de couvrir des doses allant de 570 à 975 mg. L'étude ne permettait pas cependant de mettre en évidence un gain de temps global conséquent, ni une mise à disposition plus rapide des traitements [45].

En 2013, le Centre Hospitalier du Mans a également choisi de standardiser le 5-FU ainsi que le cyclophosphamide, en choisissant 2 à 3 doses pour chaque produit. Le concept anglais a là aussi été adapté, et les doses standardisées ne sont préparées que dans un seul contenant. La période de test de 3 mois n'a vu aucune poche jetée, ce qui était une des craintes de la part de l'équipe pharmaceutique. Le bilan est positif, et l'extension à d'autres doses, puis à d'autres produits comme le rituximab est prévue à terme [46].

3. Enquête sur la pratique du dose-banding

a. Objectif

Au travers de la littérature, nous nous sommes aperçus que peu de centres semblaient avoir recours au dose-banding, malgré les bénéfices retirés observés dans chaque expérience. Nous avons également noté une diversité dans les applications du concept (plusieurs seringues ou une seule poche, dose-banding ou dose-banding adapté) et dans les molécules standardisées. Le but de cette enquête était de réaliser un état des lieux, principalement sur l'Europe, des modalités de mise en place du dose-banding.

b. Matériel et méthode

Conscients des taux de réponses relativement faibles à ce genre d'enquêtes, nous avons rédigé un questionnaire très synthétique, afin d'obtenir un maximum de réponses (Annexe 1). Ce questionnaire a ensuite été diffusé par le biais de la newsletter d'Infostab aux 1850 abonnés.

Infostab est une association française à but non lucratif (loi de 1901). Le but de l'association est la promotion de la bonne utilisation des médicaments injectables en milieu hospitalier (préparation, administration, stabilité et compatibilité). L'association publie une base de données internationale concernant les stabilités et compatibilités des médicaments, STABILIS®, traduite en 26 langues [47].

c. Résultats

Au total, 51 questionnaires nous ont été retournés sur les 1850 envoyés. L'un d'entre eux a été exclu car il nous avait été retourné par un pharmacien exerçant dans une unité de production industrielle en Allemagne.

Parmi les réponses, 45 provenaient d'Europe (soit 90%), 4 d'Amérique (soit 8%) et 1 d'Asie (soit 2%) (Figure 3).

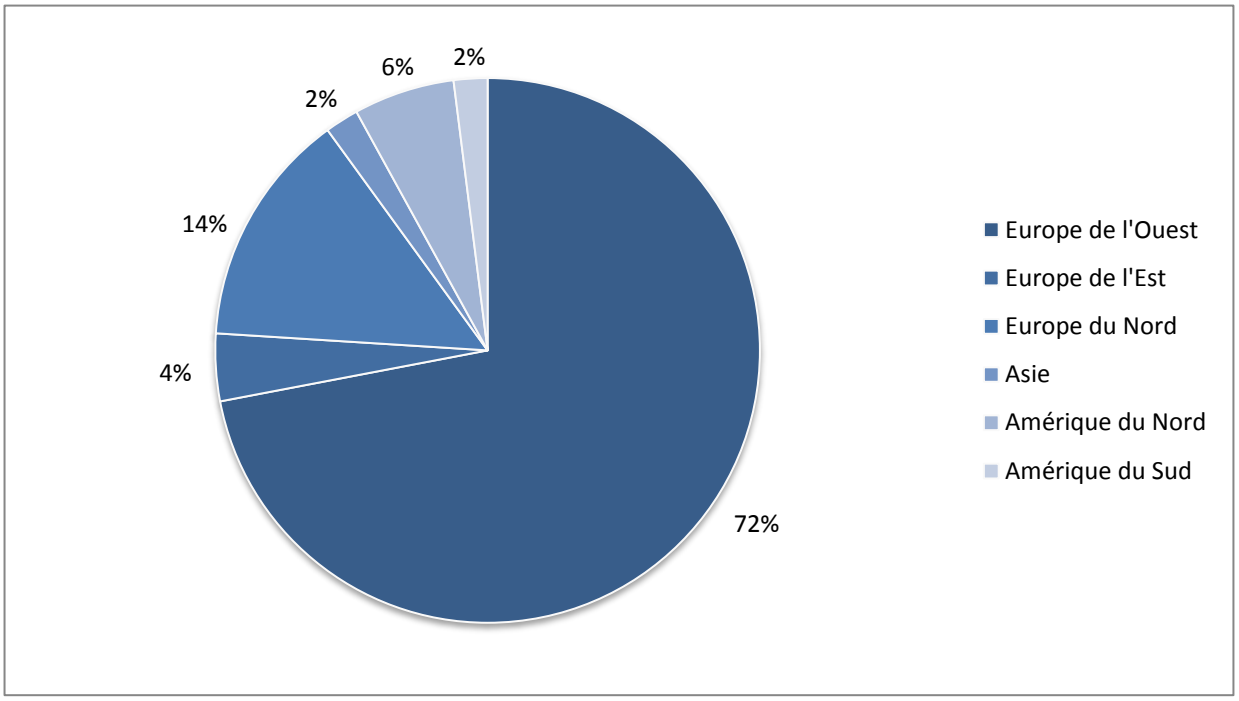


Figure 3 : Répartition des réponses au questionnaire selon la zone géographique

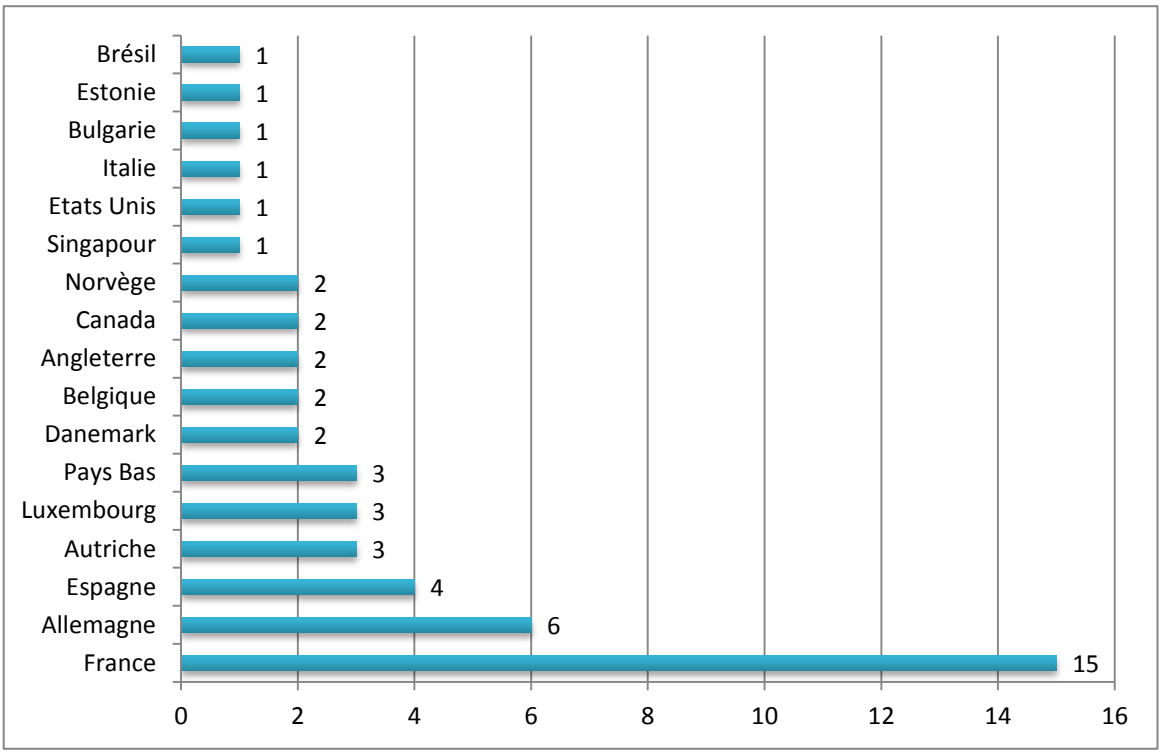


Figure 4 : Répartition des réponses au questionnaire par pays

En ce qui concerne les pays répondeurs, 15 questionnaires sur 50, soit près d'un sur 3 étaient renseignés par des pharmaciens français (Figure 4). Les réponses aux différentes questions sont reprises dans le tableau VII.

Tableau VII : Résumé des réponses au questionnaire

Question	Oui	Non
1. Préparez-vous des médicaments anticancéreux à l'avance ?	31 (61%)	19 (39%)
2. Utilisez-vous le concept du Dose-Banding ?	4 (13%)	27 (87%)
3. Utilisez-vous le concept du Dose-Banding adapté ?		
3.1. Première possibilité : préparation de la dose dans un seul contenant au lieu de plusieurs (DB classique)	1 (3%)	30 (97%)
3.2. Deuxième possibilité : prescription et préparation nominative à l'avance de doses standardisées, réattribution de la poche si nécessaire	5 (16%)	25 (84%)

La dernière question portait sur les modalités de réattribution des poches de chimiothérapie en cas d'annulation d'une cure, à savoir si la pharmacie procédait ou non à une nouvelle dispensation, et dans quelles conditions, résumées dans la Figure 5.

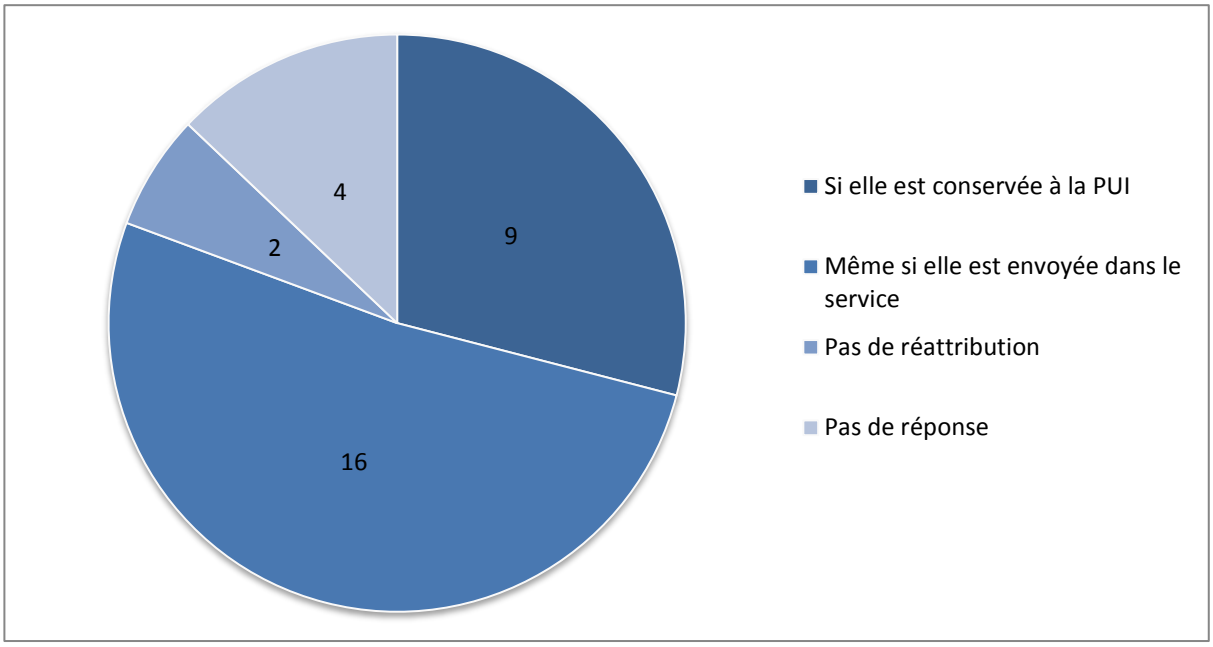


Figure 5 : Modalités de réattribution des poches de chimiothérapie

Pour les établissements pratiquant le dose-banding, la méthode utilisée a été renseignée (DB classique, centré sur la surface corporelle ou sur l'agent anticancéreux, ou DB adapté). Il était également demandé de préciser quelles étaient les molécules standardisées, ainsi que les variations maximales autorisées, afin de savoir si ces dernières étaient conformes à la limite de 5% définie par le concept, ou si les prescripteurs avaient consenti à des variations plus importantes. Les réponses des 6 hôpitaux concernés sont reprises dans le Tableau VIII.

Tableau VIII : Modalités de mise en pratique du DB dans les hôpitaux européens

Pays	Ville	Type de DB	Variation maximale	Molécules
Angleterre	Bebington	Classique	7-8%	Anthracyclines et Cyclophosphamide
		Adapté		Autres molécules
Angleterre	Birmingham	Classique	5%	Non précisé
Pays Bas	Rotterdam	Classique	5 à 10%	Non précisé
		Adapté		Trastuzumab en palliatif et Rituximab
Pays Bas	Leeuwarden	Adapté	10%	Celles avec une marge thérapeutique élevée
Allemagne	Mayence	Adapté	Non précisé	Presque toutes, sauf les molécules onéreuses et/ou peu prescrites
France	Metz (Hôpitaux Privés)	Adapté	Non précisé	Azacitidine, Bortezomib, Pémétrexed, Bevacizumab, Infliximab

d. Discussion – Conclusion

Infostab et STABILIS® étant des ressources françaises, qui ont été traduites dans plusieurs langues, il est logique que les pharmaciens abonnés à sa newsletter soient principalement issus de pays européens et notamment de France. Ceci peut induire un biais dans les données obtenues ; cependant, comme l'approche du dose-banding est peu répandue en dehors de l'Europe, et que notre état des lieux se voulait ciblé sur cette zone géographique, cela ne semble pas constituer a priori un obstacle majeur à l'exploitation de nos résultats. De plus, le nombre de réponses recueillies est relativement faible. Outre le fait que les taux de réponses à ce genre d'enquête est de l'ordre de 10% [48], STABILIS n'est pas une ressource

dédiée uniquement aux anticancéreux. Les praticiens abonnés à la newsletter n'exercent pas tous dans une UCPC, et donc ne sont pas obligatoirement concernés par le questionnaire.

Le biais induit par la méthode de recueil des informations est toutefois évident. Compte tenu de la popularité du dose-banding en Grande Bretagne, il est étonnant de n'avoir que deux réponses émanant d'Angleterre. Outre la méthode de diffusion du questionnaire, cela peut s'expliquer par le fait que le procédé est si courant Outre-Manche que le sujet de l'enquête n'a pas retenu l'attention des pharmaciens du Royaume Uni. Cette hypothèse peut être appuyée par le fait que 100% des établissements britanniques répondeurs affirment avoir recours au dose-banding.

Il sous-estime également l'implantation du dose-banding dans le reste de l'Europe. En effet, plusieurs établissements en France (Metz [45], Paris [21], Clermont-Ferrand, Poissy, Le Mans [46]) et ailleurs (Suisse [43], Danemark [44]) pratiquent le dose-banding mais aucun d'entre eux n'a participé à l'enquête.

Parmi les états européens, les principaux pays répondeurs sont ceux d'Europe de l'Ouest (France, Belgique, Allemagne, …) et du Nord (Pays-Bas, Danemark, …), alors que très peu de pharmaciens d'Europe de l'Est ont répondu. En effet, la fabrication des chimiothérapies au sein d'UCPC y est encore peu répandue. Le concept est donc difficilement applicable, et les pharmaciens sont par conséquent moins concernés par la question.

Il est intéressant de constater que si la préparation à l'avance des anticancéreux est assez répandue, peu de PUI appliquent le dose-banding. Ceci peut s'expliquer par une méconnaissance du concept, en particulier dans les pays autres que le Royaume-Uni ; la question de ce qu'est le dose-banding a été laissée en commentaire par l'un des pharmaciens répondeurs. Une autre explication pourrait être la taille des pharmacies concernées. Souvent, les pharmaciens responsables de petites UCPC pensent, à tort, que le dose-banding est une pratique réservée aux pharmacies ayant une production conséquente, et ne voient alors que peu d'intérêt à l'appliquer.

Hors des frontières anglaises, le dose-banding adapté est plus facilement mis en place que le concept original. L'une des principales réticences du personnel soignant comme du personnel pharmaceutique est l'utilisation de plusieurs seringues, perçue comme étant une

pratique à risques [21 ; 46]. Le conditionnement en une seule poche apparaît comme plus sécurisant et modifie moins les pratiques habituelles du personnel de soins.

Dans les établissements pratiquant le DB, la variation maximale entre la dose calculée et la dose standardisée est portée jusqu'à 10%, soit le double de la variation décrite dans la définition du dose-banding [12]. Elle est cependant observée dans des conditions bien précises (traitement palliatif, marge thérapeutique élevée), qui avaient déjà été décrites dans la littérature [20]. Toutefois, ceci montre que dans certaines situations, les prescripteurs sont disposés à valider un schéma où l'arrondissement des doses dépasse 5% de la dose initiale.

En ce qui concerne le choix des molécules standardisées, il diffère selon les établissements. Au Clatterbridge Cancer Centre de Bebington, 80% de la production est standardisée. Cet hôpital prenant en charge des cancers de tous types (tumeurs solides de diverses localisations, lymphomes, etc) [49], cela signifie que la plupart des molécules « courantes » sont standardisées. Certains centres vont privilégier les anticancéreux à faible coût, au moins dans les premiers temps de l'application du concept, afin de limiter les pertes liées à l'éventuelle destruction de poches de cytotoxiques onéreux [46]. D'autres, en revanche, comme les Hôpitaux Privés de Metz, vont au contraire choisir de standardiser des molécules à prix élevé, afin de pouvoir procéder à des réattributions qui limiteront la destruction de poches. D'une façon générale, il en ressort que toute molécule est susceptible d'être standardisable, dès lors que son volume de prescription dans l'établissement est suffisamment important et qu'elle dispose d'une durée de stabilité étendue.

L'étude montre que 80% des établissements répondeurs procèdent à la réattribution des poches de chimiothérapies en cas de non-administration, dont 64% lorsque la poche a été délivrée au service. Dans ce cas, certaines PUI posent des conditions à la réattribution (conditionnement secondaire non ouvert, nouveaux contrôles qualité effectués). Il est toutefois étonnant de constater que la réattribution est opérée, même en absence de standardisation des doses. En effet, 25 établissements déclarent réaliser cette opération, quand seulement 6 pratiquent le DB. Dans les 19 autres hôpitaux, les doses réattribuées ne sont pas des doses standardisées. Il serait intéressant d'approfondir l'étude de cette partie du circuit de production des chimiothérapies afin de connaître les différentes procédures et les modalités de la réattribution (au même patient, à un patient différent, existence d'un ordonnancier spécifique, etc.).

En dépit des biais inhérents à la méthode de recueil des données, cette enquête semble confirmer qu'en dehors des pays anglo-saxons, la pratique du dose-banding à l'échelle européenne et mondiale est très peu répandue. En se fiant aux commentaires laissés à la fin des questionnaires, le concept semble toutefois intéresser les pharmaciens répondeurs. Avec le développement croissant des services d'hospitalisation de jour, la problématique du temps d'attente des patients et de la gestion du flux de production à la pharmacie se fait de plus en plus présente et nécessite des solutions dont l'efficacité a été démontrée, comme le dose-banding.

III. Extension du concept de dose-banding aux services d'Hépato-GastroEntérologie, Pneumologie et Neurologie du CHU de Nancy

1. Contexte - Objectif

La fabrication des chimiothérapies au Centre Hospitalier Universitaire de Nancy était répartie sur trois sites jusqu'en juin 2014 :

- Les Hôpitaux Urbains, assurant la production pour le service de Neurologie
- Les Hôpitaux de Brabois (site de Brabois Adultes et site de l'Hôpital d'Enfants), assurant la production pour les services d'Hématologie, de Pneumologie et d'Hépato-GastroEntérologie (HGE), ainsi que les services d'Oncologie pédiatrique.

La PUI de Brabois Adultes fabrique environ 20.000 poches par an, tous services confondus. Depuis 2011, une standardisation des doses a été mise en place pour 4 molécules (Rituximab, Bortezomib, Azacitidine, Vincristine). L'analyse rétrospective sur deux ans a permis de mettre en évidence une diminution considérable du temps d'attente pour les patients, tout en ne générant aucune destruction [17].

La fusion des unités des trois sites a vu l'intégration de l'activité des Hôpitaux Urbains à celle des Hôpitaux de Brabois, augmentant le volume de production à 30.000 poches par an, et ce à effectif pharmaceutique constant. L'objectif de ce travail était d'étendre le concept aux services d'HGE, de Pneumologie et de Neurologie en standardisant davantage de molécules, afin de lisser le flux d'activité à la pharmacie et de ne pas augmenter, voire de réduire le temps d'attente des patients des services concernés.

2. Matériel et Méthode

A l'aide du logiciel Chimio®, nous avons extrait les données de production sur une période allant de janvier à octobre 2013 afin de sélectionner les molécules faisant l'objet de suffisamment de préparations pour être standardisées. Nous avons ensuite recherché des

données de stabilité pour chacune d'elles et conçu les schémas de DB pour les agents ayant une stabilité suffisante.

3. Résultats

a. Sélection des molécules éligibles à la standardisation

Afin que la mise en place du dose-banding ne génère pas un nombre important de poches détruites, il est nécessaire qu'en cas de non dispensation de la poche, celle-ci puisse être réattribuée avant la date de péremption. Aussi, cela impose un volume de préparation important, pour maintenir un turn-over suffisant. Nous avons fixé la limite à 520 poches par an, soit 10 par semaine. Notre période d'observation étant de 10 mois, ceci correspond à un minimum de 435 poches sur l'intervalle considéré.

Comme le stipule la définition du dose-banding, nous avons exclu les préparations pédiatriques, ainsi que les molécules en essai clinique. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau IX.

Tableau IX : Préparations réalisées par les PUI du CHU de Nancy de janvier à octobre 2013

Molécule	Nombre de préparations	Molécule	Nombre de préparations
5-Fluorouracile bolus	**552**	Etoposide	428
5-Fluorouracile infuseur	**897**	Fludarabine	32
Alemtuzumab	103	**Fotemustine**	**733**
Alglucosidase alfa	20	**Gemcitabine**	**447**
Arsenic trioxyde	242	Idarubicine	186
Bendamustine	422	Ifosfamide	131
Bevacizumab	**940**	**Irinotécan**	**470**
Bléomycine	223	L-Asparaginase	128
Busulfan	17	Lomustine	23
Carboplatine	**565**	Melphalan	53
Carmustine	56	**Méthotrexate**	**436**
Cetuximab	85	Mitomycine C	252
Cisplatine	147	Mitoxantrone	24
Cladribine	35	**Natalizumab**	**837**
Clofarabine	25	**Oxaliplatine**	**536**
Cyclophosphamide	**1097**	Paclitaxel	369
Cytarabine	**1227**	Pentostatine	6
Dacarbazine	90	Raltitrexed	30
Daunorubicine	89	Streptozocine	10
Docétaxel	79	Thiotepa	6
Doxorubicine	**712**	Vinblastine	124
Épirubicine	72		

Selon les critères définis, 13 préparations pourraient être standardisées : le 5-Fluorouracile (bolus et infuseur), le bevacizumab, le carboplatine, le cyclophosphamide, la cytarabine, la doxorubicine, la fotemustine, la gemcitabine, l'irinotécan, le méthotrexate, le

natalizumab et l'oxaliplatine. La seconde condition à l'implantation du dose-banding est une stabilité étendue. La définition de stabilité retenue était celle éditée par l'Organisation Mondiale de la Santé : « L'aptitude d'un médicament à garder ses propriétés dans des limites spécifiées tout au long de sa durée de conservation (les aspects chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques doivent être considérés) » [50]. Les durées de stabilité fournies par les laboratoires sont souvent courtes et ne permettent pas d'envisager le dose-banding. C'est pourquoi certaines équipes à travers le monde mènent des études de stabilité, dont les résultats ont permis d'élaborer des recommandations pour la pratique professionnelle [51]. Dans de nombreuses publications, une concentration résiduelle du produit de plus de 90% permet de conclure à la stabilité du produit [52 ; 53 ; 54]. Compte tenu de l'arrondi de 5% imposé par le concept du dose-banding, ainsi que de l'imprécision inhérente à la manipulation et au produit en lui-même, nous avons choisi de placer la limite de la concentration résiduelle à 95% de la concentration initiale, afin de ne pas dépasser les 5% de l'arrondi. Les différentes stabilités sont résumées dans le Tableau X

Tableau X : Stabilité en solution des 13 molécules faisant l'objet d'au moins 10 préparations par semaine

Molécule	Contenant / Solvant	Concentration	Stabilité
5-Fluorouracile [55 ;56]	Elastomère / NaCl 0,9%	25 mg/mL	21 jours à 4°C et à 25°C
	Polyoléfine / NaCl 0,9%	10 mg/mL	28 jours à 25°C
Bevacizumab [57]	Polyoléfine / NaCl 0,9%	2 à 16 mg/mL	90 jours à 4°C et à 22°C
Carboplatine [58]	Polypropylène / Glucose 5%	0,7 et 2,15 mg/mL	84 jours à 4°C
Cyclophosphamide [59 ; 60]	Polypropylène / NaCl 0,9%	4 mg/mL	28 jours entre 2 et 8°C
	Polyéthylène / NaCl 0,9%	0,24 et 6,4 mg/mL	7 jours à 25°C
Cytarabine [61]	Polyéthylène / NaCl 0,9%	0,1 et 20 mg/mL	28 jours entre 2 et 8°C
Doxorubicine [62]	Polyéthylène / NaCl 0,9%	0,2 et 1 mg/mL	28 jours entre 2 et 8°C
Fotemustine [63]	PVC / Glucose 5%	inconnue	72 h à 4°C
Gemcitabine [64]	PVC / NaCl 0,9%	0,1 et 10 mg/mL	35 jours à 23°C
	Polypropylène / NaCl 0,9%	38 mg/mL	
Irinotécan [65]	PVC / NaCl 0,9%	0,4 à 2,8 mg/mL	28 jours entre 2 et 8°C et à 25°C
Methotrexate [59]	Polypropylène / NaCl 0 ,9%	1 mg/mL	28 jours entre 2 et 8°C
Natalizumab [66]	Non précisé / NaCl 0,9%	2,6 mg/mL	8 h entre 2 et 8°C
Oxaliplatine [53, 67, 68]	Polyolefine / Glucose 5%	0,25 mg/mL	90 jours à 4 et 25°C
	Polyolefine/ Glucose 5%	0,7 mg/mL	30 jours à 25°C

Le peu de données disponibles concernant les stabilités de la fotemustine et du natalizumab écartent la possibilité de standardisation des doses pour ces deux molécules. En revanche, les stabilités des autres anticancéreux semblent suffisantes pour envisager le dose-banding, sous réserve que le turn-over soit suffisamment important. C'est pourquoi, pour chacun de ces produits, nous avons étudié en détail quelles étaient les doses préparées sur la période considérée et en quelle quantité.

❖ Le 5-Fluorouracile

Le 5-fluorouracile (5-FU) est un anticancéreux de la classe des analogues de la pyrimidine, agissant par inhibition de la synthèse de l'ADN. Il est indiqué dans les adénocarcinomes digestifs évolués, les cancers colorectaux après résection en situation adjuvante, les adénocarcinomes mammaires après traitement locorégional ou lors des rechutes, les adénocarcinomes ovariens et les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures et œsophagiennes [69]. Au CHU de Nancy, il est utilisé principalement dans le cadre des protocoles FOLFOX et FOLFIRI traitements en gastro-entérologie pour les cancers colorectaux, ainsi que dans le protocole FOLFIRINOX dans le cancer métastatique du pancréas. Il est administré soit en bolus, dans une poche de 100 mL de NaCl 0,9%, ou au moyen de diffuseurs assurant une administration sur 48 heures.

- 5-FU en bolus

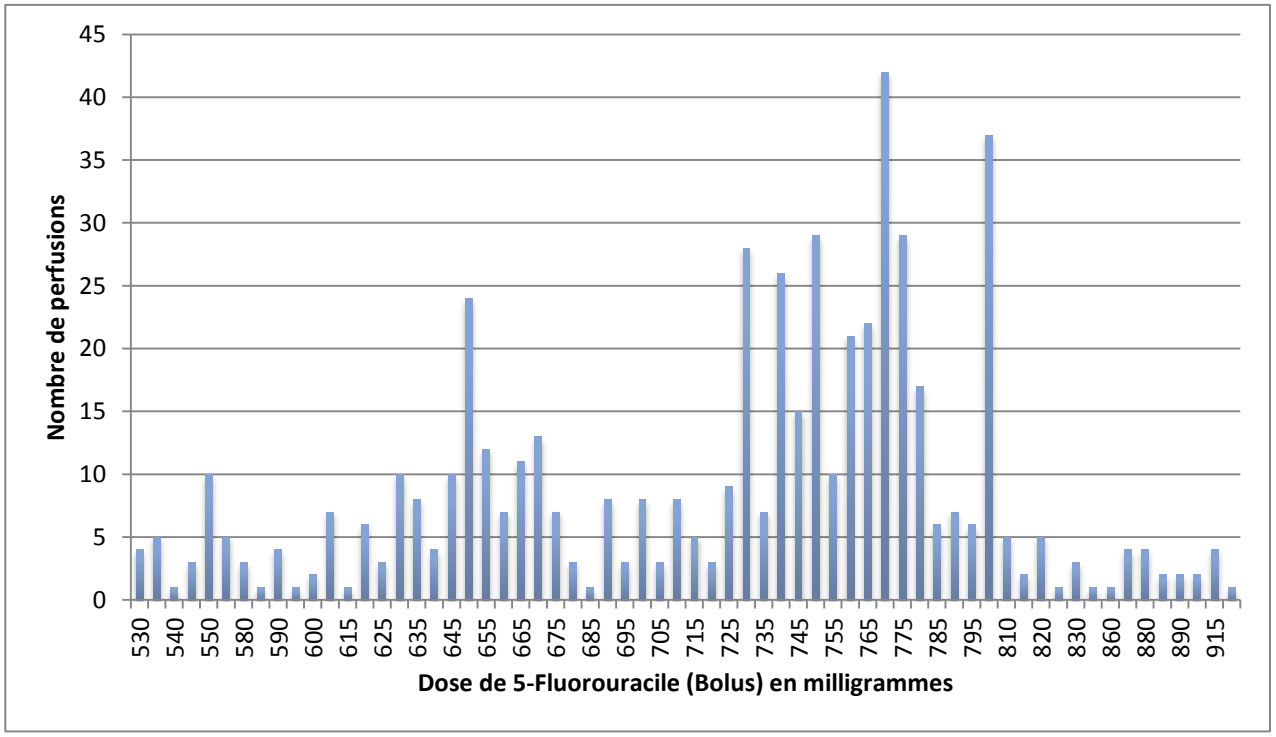


Figure 6 : Répartition des doses de 5-FU (bolus) préparées par la PUI des Hôpitaux de Brabois et la PUI des Hôpitaux Urbains de janvier à octobre 2013

Sur les 552 poches préparées (soit une moyenne de 13,8 par semaine), il apparaît que 64 dosages différents ont été fabriqués. Cependant, la gamme de doses ne s'étend que sur 400 mg, avec une forte production pour les doses entre 650 et 800 mg. Il semble donc possible de pouvoir standardiser une grande partie de la fabrication au moyen d'un nombre de doses standards restreint. Ainsi, même avec un turn-over d'importance moyenne, le risque de destruction de poche est limité.

- 5-FU en diffuseur

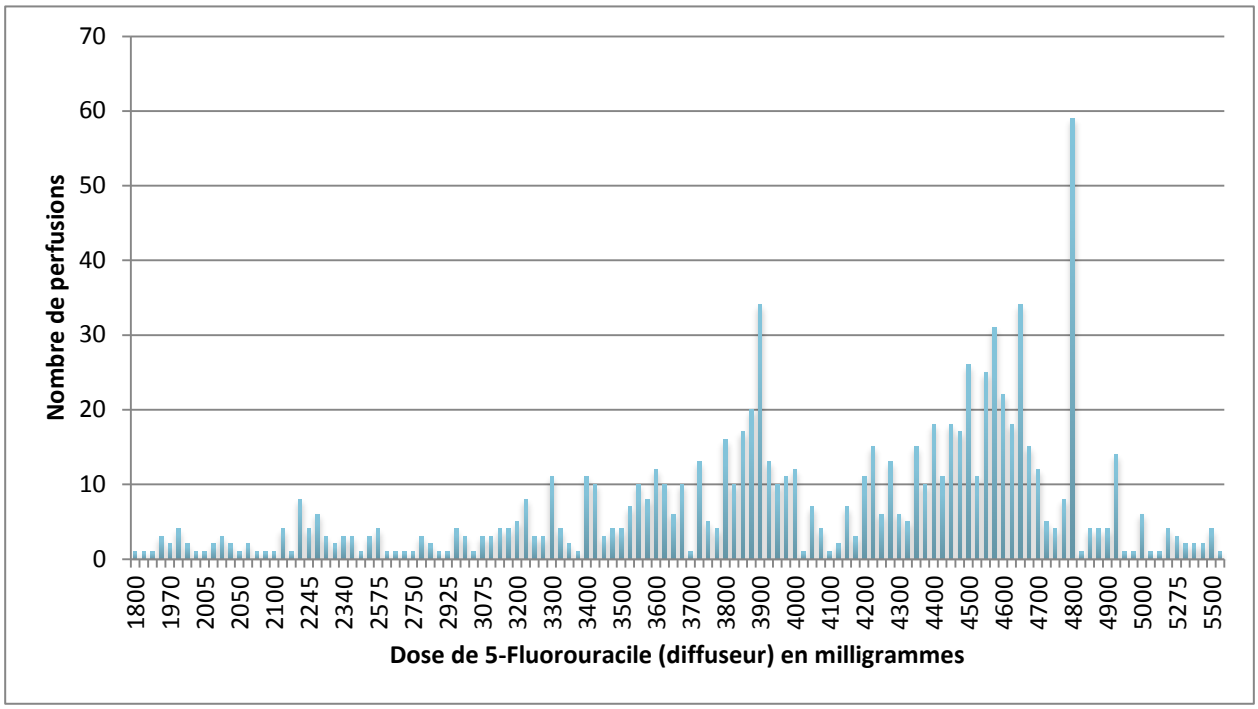


Figure 7 : Répartition des doses de 5-FU (diffuseurs) préparées par la PUI des Hôpitaux de Brabois et la PUI des Hôpitaux Urbains de janvier à octobre 2013

Au total, 897 diffuseurs (soit en moyenne 22,4 par semaine) ont été préparés sur la période considérée, pour 126 dosages différents. Cependant, la représentation graphique ci-dessus montre que la plupart des doses fabriquées sont comprises entre 3100 et 4950 mg (86,6%). Ainsi, malgré une gamme étendue de dosages différents, il semble possible de standardiser la production des diffuseurs sur l'intervalle précédemment défini.

❖ Le bevacizumab

Le bevacizumab (Avastin®) est un anticorps monoclonal humanisé à action spécifique sur le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), facteur clé de la vasculogenèse et de l'angiogenèse. En se liant à ce facteur, il empêche sa fixation sur ses récepteurs, et fait ainsi régresser les vaisseaux tumoraux, inhibe la formation de nouveaux vaisseaux et donc inhibe la croissance tumorale. Il est indiqué dans les formes métastatiques du cancer colorectal en association au 5-FU, dans les formes métastatiques du cancer du sein en association au paclitaxel ou à la capécitabine, dans les formes avancées et inopérables, métastatiques ou en rechute du cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde en association à un sel de platine, dans les cancers du rein avancés ou métastatiques en association à l'interféron alfa-2a et dans les cancers gynécologiques (ovaire, trompe de Fallope) [70]. Aux Etats Unis, il est également indiqué dans le traitement du glioblastome [71], mais ne dispose pas encore d'une AMM européenne. Toutefois, son utilisation dans cette indication est recommandée par l'Association des Neuro-OnCologues d'Expression Française (ANOCEF) [72]. Au CHU de Nancy, le bevacizumab est utilisé principalement dans les services d'HGE, de Pneumologie et de Neurologie.

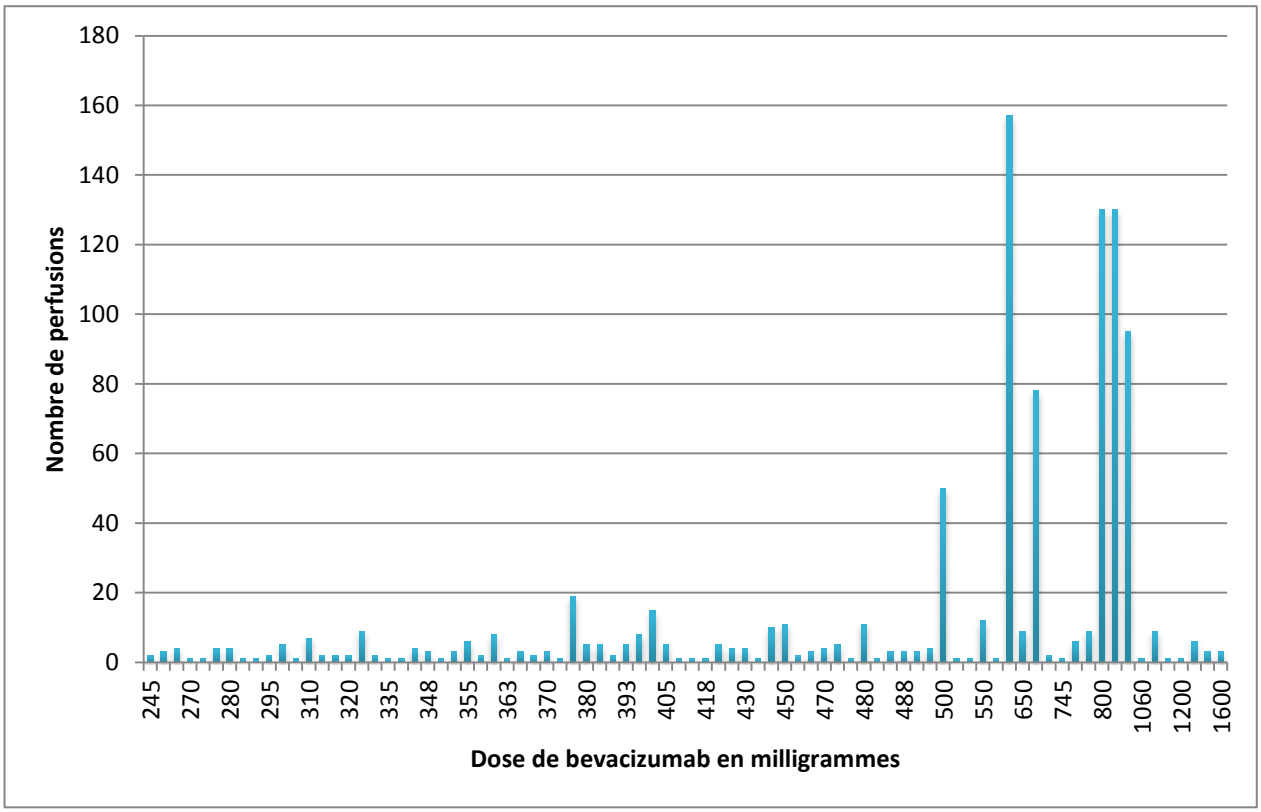


Figure 8 : Répartition des doses de bevacizumab préparées par la PUI des Hôpitaux de Brabois et la PUI des Hôpitaux Urbains de janvier à octobre 2013

Sur la période considérée, 940 poches ont été fabriquées, soit une moyenne de 23,5 par semaine. Malgré la diversité des indications, la production des perfusions de bevacizumab concerne des doses principalement comprises entre 500 et 1000 mg (72,5%). Une standardisation sur cet intervalle semble donc envisageable.

- ❖ Le carboplatine

Le carboplatine est un anticancéreux alkylant de la classe des sels de platine, agissant par fixation sur la molécule d'ADN. Il est indiqué dans les formes épithéliales du cancer de l'ovaire, les carcinomes bronchiques à petites cellules et les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures [73]. Il est également utilisé dans certains protocoles du

traitement des lymphomes malins non hodgkiniens [74]. Au CHU, il est fréquemment utilisé en Pneumologie, en association à l'étoposide dans les cancers du poumon et dans une moindre mesure, en Hématologie.

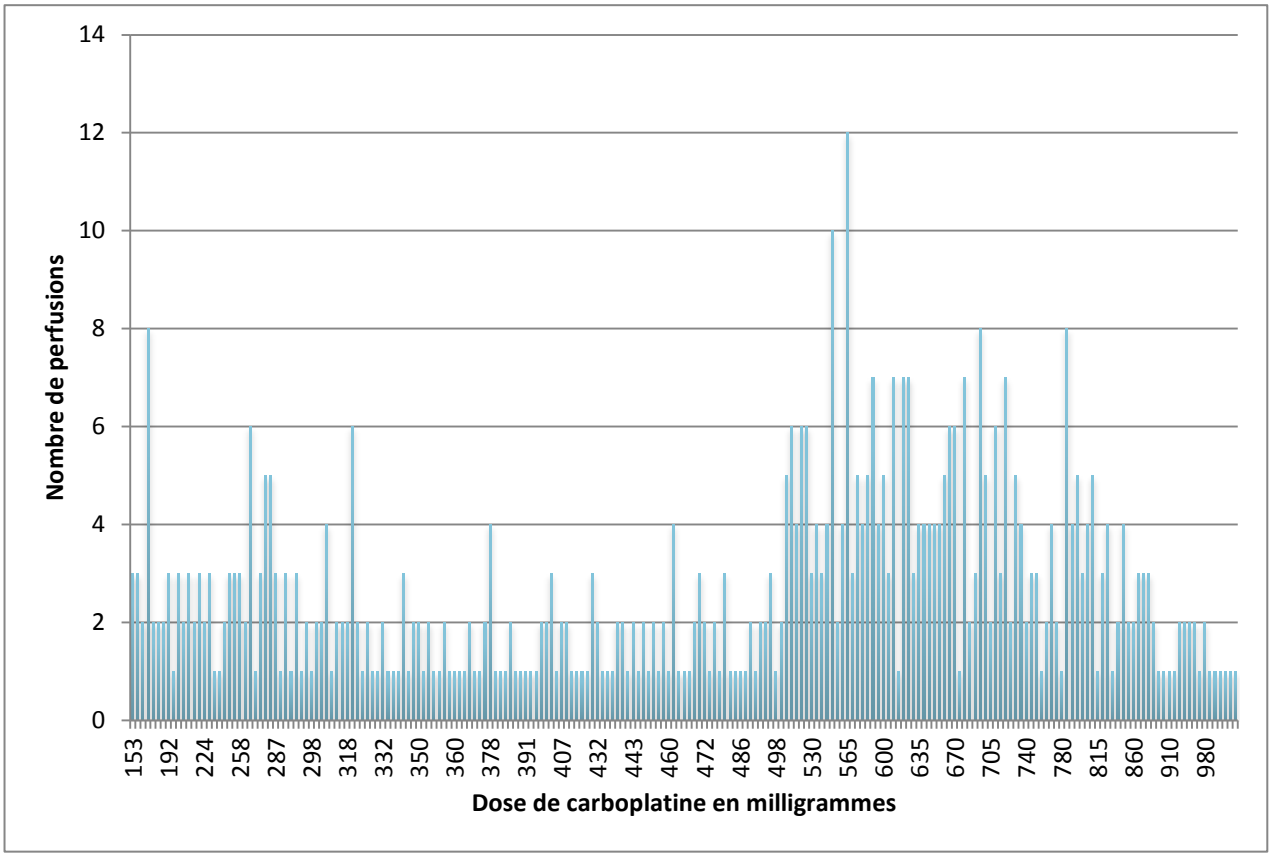


Figure 9 : Répartition des doses de carboplatine préparées par la PUI des Hôpitaux de Brabois et la PUI des Hôpitaux Urbains de janvier à octobre 2013

Sur les 565 poches préparées (soit une moyenne de 14,1 par semaine), il apparaît que 217 dosages différents ont été fabriqués. Cette hétérogénéité s'explique par le mode de calcul de la posologie du carboplatine. En effet, celle-ci est déterminée selon la formule de Calvert, qui tient compte du débit de filtration glomérulaire. La représentation graphique montre une production plus importante pour les doses comprises entre 500 et 900 mg mais qui ne représentent que 53,6% de la production totale. De par sa stabilité étendue, un schéma de dose-banding sera envisagé, sous réserve que le turn-over soit suffisamment important pour ne pas engendrer de pertes. Cependant, compte-tenu de la spécificité du calcul de posologie, l'acceptabilité de la standardisation pour cette molécule par les prescripteurs pourrait être moindre.

❖ Le cyclophosphamide (Endoxan®)

Le cyclophosphamide est un anticancéreux alkylant de la classe des oxazophosphorines, qui agit par interaction directe sur l'ADN en formant des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles par l'intermédiaire de ses radicaux alcoyles. Il empêche ainsi la transcription et la réplication de l'ADN et provoque la destruction de la cellule. Ses indications en cancérologie sont nombreuses : adénocarcinomes mammaires, cancer de l'ovaire, du testicule, du poumon à petites cellules, de la vessie, des sarcomes, des neuroblastomes et des hémopathies malignes (lymphomes, myélomes, leucémies) [75]. Il est également utilisé hors AMM dans la sclérose en plaques [76]. Au CHU de Nancy, il est utilisé principalement dans le cadre des protocoles R-CHOP, R-ACVBP, COP (traitement des lymphomes non hodgkiniens), BEACOPP (traitement des lymphomes hodgkiniens), RCD, RFC (leucémie lymphoïde chronique), ainsi qu'en Neurologie dans le traitement de la sclérose en plaques.

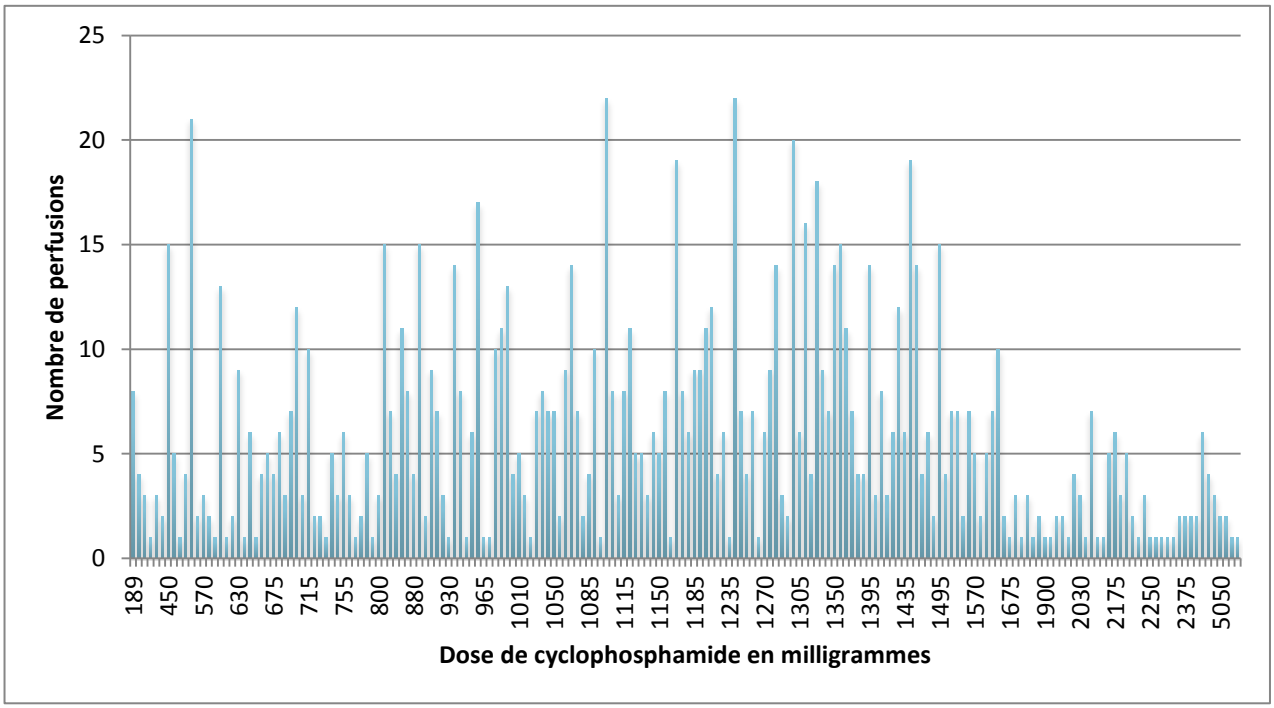


Figure 10 : Répartition des doses de cyclophosphamide préparées par la PUI des Hôpitaux de Brabois et la PUI des Hôpitaux Urbains de janvier à octobre 2013

Les nombreuses indications du cyclophosphamide expliquent les 190 dosages fabriqués sur la période considérée. Les préparations de doses comprises entre 950 et 1700 mg ne représentent que 64% de la production. Cependant, la standardisation d'au moins une partie de la production est à envisager. En effet, l'Endoxan® étant un produit particulièrement difficile à reconstituer, la préparation des poches est chronophage. Une préparation à l'avance pendant les heures « creuses » permettrait de libérer du temps durant les pics d'activité pour d'autres préparations devant être réalisées extemporanément.

❖ La cytarabine (Aracytine®)

La cytarabine est un anticancéreux de la classe des analogues de la pyrimidine, agissant par inhibition de la synthèse de l'ADN. Elle est indiquée dans les leucémies aiguës myéloblastiques et lymphoblastiques [77]. Au CHU de Nancy, elle est utilisée dans ces indications et est fabriquée soit en poche pour injection intraveineuse, soit en seringue pour injection intrathécale.

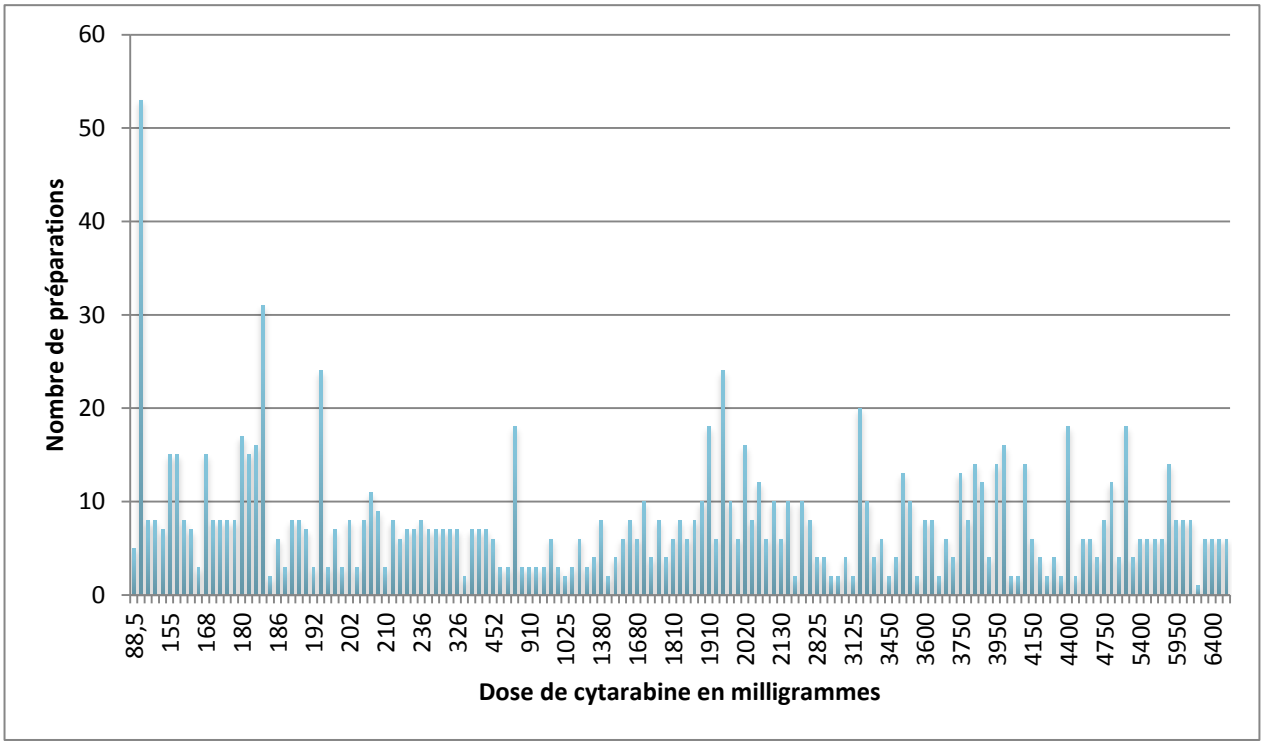


Figure 11 : Répartition des doses de cytarabine préparées par la PUI des Hôpitaux de Brabois et la PUI des Hôpitaux Urbains de janvier à octobre 2013

Le nombre de préparations fabriquées sur la période considérée est important (1227, soit 30,7 par semaine), condition favorable à la standardisation. Cependant, même si « seulement » 153 dosages différents ont été fabriqués, la plage de doses est très étendue. Ceci s'explique par le fait que la cytarabine s'administre à des posologies très variables (de 100 à 2000 mg/m²). Ainsi, malgré une forte production de préparations de cytarabine, il est difficile de déterminer une plage de doses plus fréquemment produites que les autres en vue d'une standardisation. Le turn-over risquant de ne pas être suffisant pour ne générer aucune perte, la standardisation des doses de cytarabine n'est donc pas envisageable.

- La doxorubicine

La doxorubicine est un anticancéreux de la classe des anthracyclines, qui agit par intercalation entre deux paires de bases de l'ADN, entraînant à terme des coupures de la molécule. Il existe des formulations liposomales (Myocet®) et liposomale pegylée (Caelyx®), qui ne seront pas prises en compte ici. La doxorubicine est indiquée dans les carcinomes mammaires, pulmonaires, vésicaux, ovariens et stomacaux, ainsi que dans les sarcomes, les lymphomes, les leucémies aiguës et chroniques et dans les tumeurs solides chez l'enfant [78]. Au CHU de Nancy, elle est principalement utilisée en hématologie dans les protocoles R-CHOP et R-ACVBP (traitement des lymphomes non hodgkiniens) ainsi que BEACOPP et ABVD (traitement des lymphomes hodgkiniens).

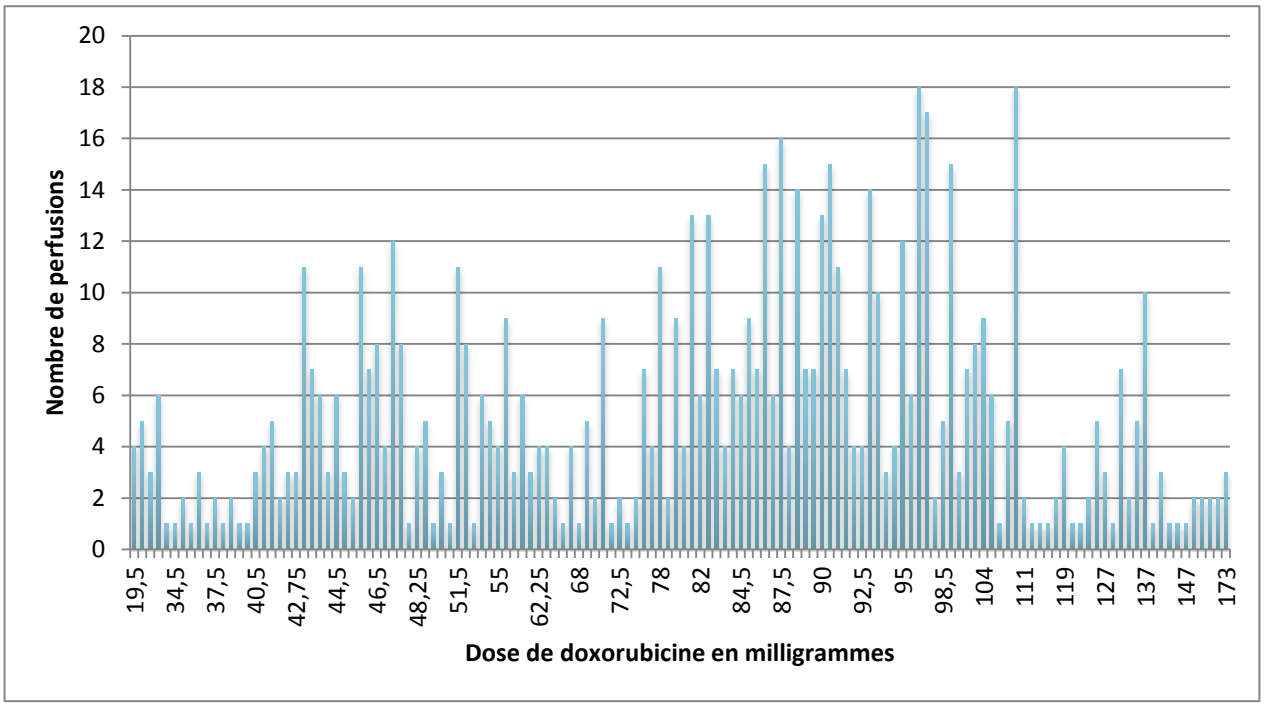


Figure 12 : Répartition des doses de doxorubicine préparées par la PUI des Hôpitaux de Brabois de janvier à octobre 2013

Sur les 712 poches fabriquées (soit une moyenne de 17,8 par semaine), il apparaît que 136 dosages différents ont été fabriqués. La représentation ci-dessus montre que 14% de la production concerne des dosages entre 40 et 65 mg et 47% entre 75 et 110 mg. Ceci rend difficilement envisageable la standardisation du produit, en raison du risque de turn-over insuffisant. Par ailleurs, la doxorubicine est majoritairement fabriquée dans le cadre des protocoles R-CHOP et BEACOPP. Dans le R-CHOP, la doxorubicine est le dernier anticancéreux administré, après le rituximab (durée d'administration : 1h), le cyclophosphamide (durée d'administration : 30 min) et la vincristine (durée d'administration : 30 min). Dans le BEACOPP, elle est le second cytotoxique administré, après la prémédication (durée d'administration : 15 min) et le cyclophosphamide (durée d'administration : 1h). De plus, si la plupart des R-CHOP ont lieu en hospitalisation de jour, les BEACOPP se font en hospitalisation conventionnelle en raison de la nécessité d'une hydratation par voie IV la veille. Dans la mesure où le début de l'administration au patient ne dépend pas de l'heure d'arrivée en service de la poche de doxorubicine, l'intérêt d'une standardisation est moindre.

❖ La gemcitabine

La gemcitabine est un anticancéreux de la classe des antimétabolites qui inhibe la synthèse de l'ADN et ses processus de réparation. Elle est utilisée dans les cancers de la vessie, les adénocarcinomes du pancréas, les cancers bronchiques non à petites cellules, les cancers de l'ovaire et les cancers du sein inopérables [79]. Au CHU de Nancy, elle est principalement utilisée dans les protocoles GEMOX (traitement du cancer du pancréas, des voies biliaires et du carcinome hépatocellulaire métastatique), et en Pneumologie dans les cancers bronchiques, en association à un sel de platine.

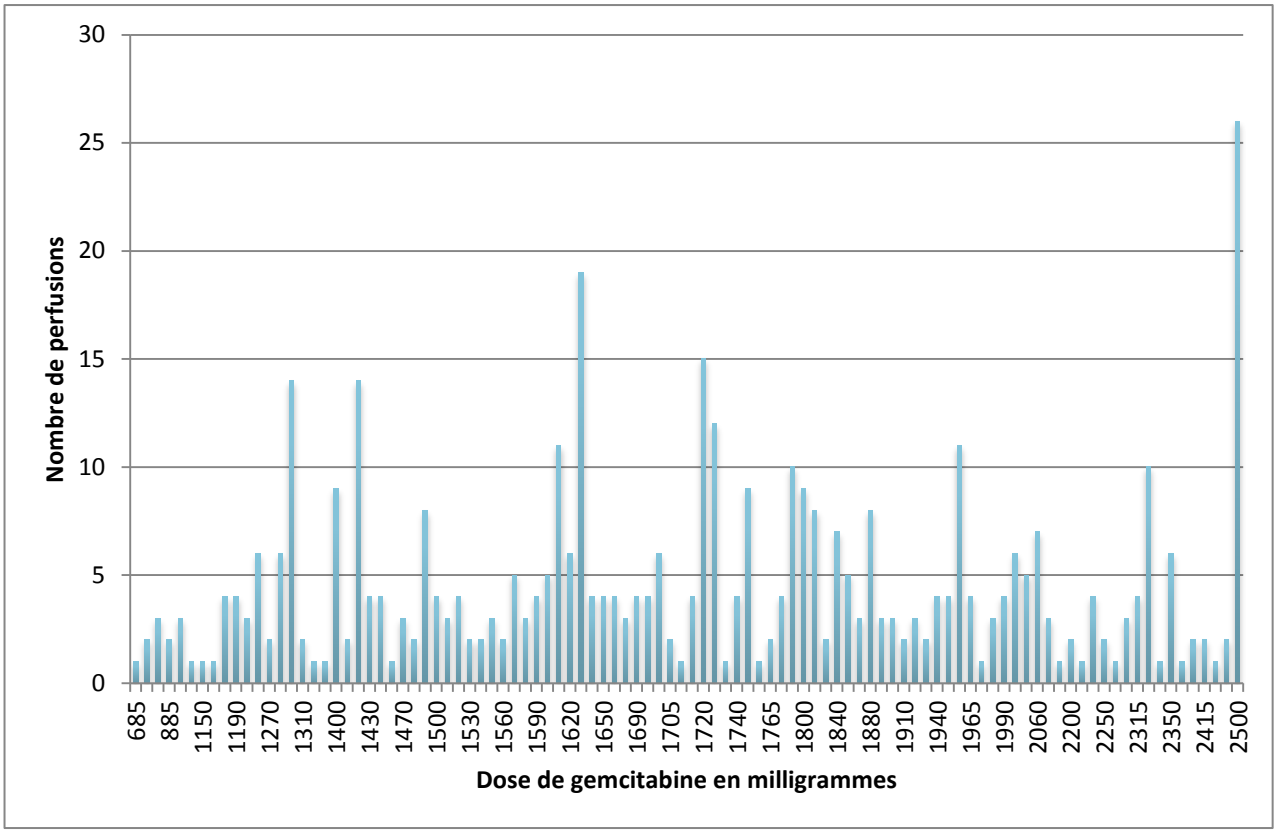


Figure 13 : Répartition des doses de gemcitabine préparées par la PUI des Hôpitaux de Brabois de janvier à octobre 2013

Au total, 447 poches (soit en moyenne 11,1 par semaine) ont été préparées sur la période considérée, pour 100 dosages différents. Les posologies utilisées de gemcitabine sont élevées, de 1000 à 1250 mg/m², les doses prescrites sont donc de l'ordre du gramme, en comparaison aux autres produits précédemment étudiés. Par conséquent, malgré l'étendue des

dosages, il est possible d'établir un schéma de dose-banding respectant une variation de 5% avec un nombre réduit de doses standard, ce qui n'est pas possible avec des doses de l'ordre du milligramme.

❖ L'irinotécan

L'irinotécan est un anticancéreux de la classe des inhibiteurs des topoisomérases, qui agit par inhibition de la topoisomérase I, provoquant des coupures de l'ADN. Il est indiqué dans le cancer colorectal avancé ou métasatique [80]. Au CHU de Nancy, il est prescrit par le service d'HGE dans les protocoles FOLFIRI et FOLFIRINOX.

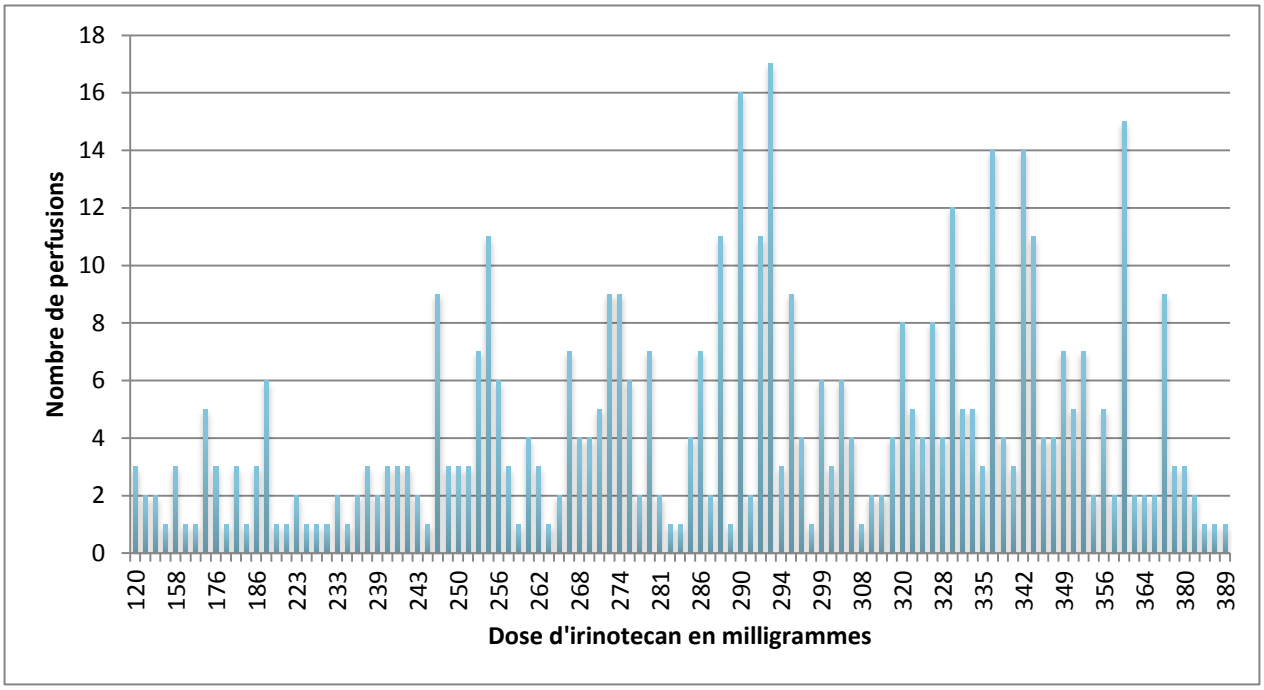


Figure 14 : Répartition des doses d'irinotécan préparées par la PUI des Hôpitaux de Brabois de janvier à octobre 2013

Au total, 470 poches ont été préparées (soit en moyenne 11,7 par semaine), pour 109 dosages différents. Cependant, les doses comprises entre 250 et 375 mg représentent 82% de la production. Une standardisation peut donc être envisagée sur cette plage de dosages.

❖ Le méthotrexate

Le méthotrexate est un anticancéreux de la classe des analogues de l'acide folique, qui agit par blocage de la voie de synthèse des bases puriques et pyrimidiques. Il a de multiples indications : choriocarcinome placentaire, adénocarcinomes mammaires et ovariens, leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), carcinomes des voies aérodigestives superficielles, carcinomes vésicaux, carcinomes bronchiques à petites cellules, ostéosarcomes, lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) [81]. La préparation peut se faire en poches pour administration intraveineuse, ou en seringues pour injection intrathécale. Au CHU de Nancy, le méthotrexate est principalement utilisé par le service d'Hématologie, et dans une moindre mesure par le service de Neurologie, dans le traitement des LAL, des LMNH et dans les localisations méningées tumorales

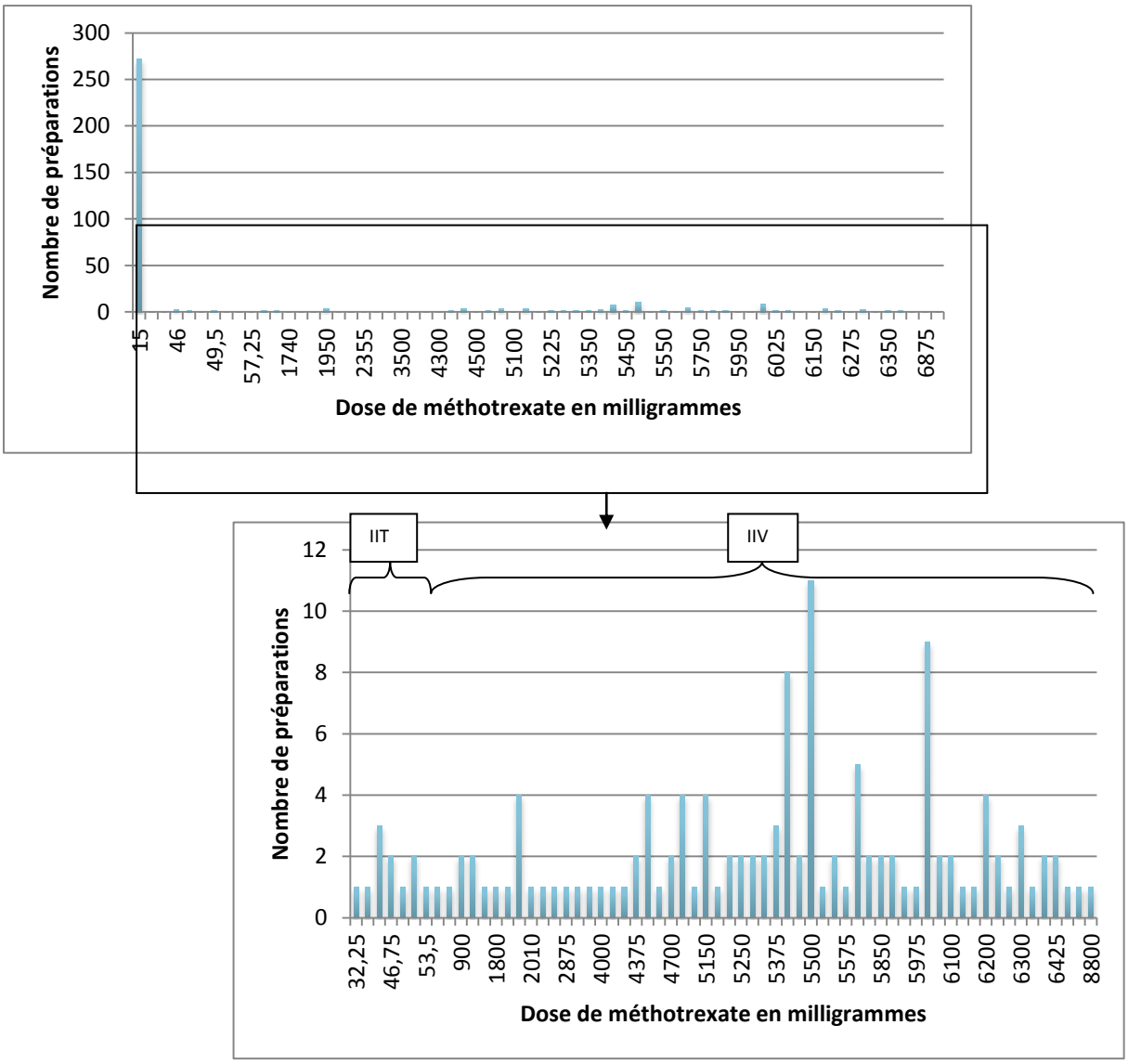


Figure 15 : Répartition des doses de méthotrexate préparées par les PUI des Hôpitaux de Brabois et des Hôpitaux Urbains de janvier à octobre 2013

Sur les 436 préparations effectuées (soit en moyenne 10,9 par semaine), 272, soit 62%, sont des intrathécales dosées à 15 mg. L'intérêt de standardiser ces préparations est moindre pour deux raisons :

- Elles ne représentent que 6,8 préparations par semaine ; le turn-over risque de ne pas être suffisamment important pour éviter les pertes.
- Le temps de préparation d'une injection intrathécale est court ; une standardisation afin de permettre une délivrance plus rapide au service de soins ne permettrait pas de gagner du temps.

En ce qui concerne la standardisation des poches de méthotrexate pour injection intraveineuse, la production n'est que de 121 préparations (soit 3 par semaine en moyenne), pour des dosages allant de 900 à 8800 mg. Dans ces conditions, l'établissement d'un schéma de dose-banding pour le méthotrexate n'est pas envisageable.

❖ L'oxaliplatine

L'oxaliplatine est un anticancéreux de la classe des sels de platine, agissant par formation d'adduits bifonctionnels sur l'ADN. Il est indiqué dans le traitement du cancer du côlon stade III et le cancer colorectal métastatique en association avec le 5-FU et l'acide folinique [82]. Au CHU de Nancy, il est utilisé en gastro-entérologie dans les protocoles FOLFOX, FOLFIRINOX et GEMOX.

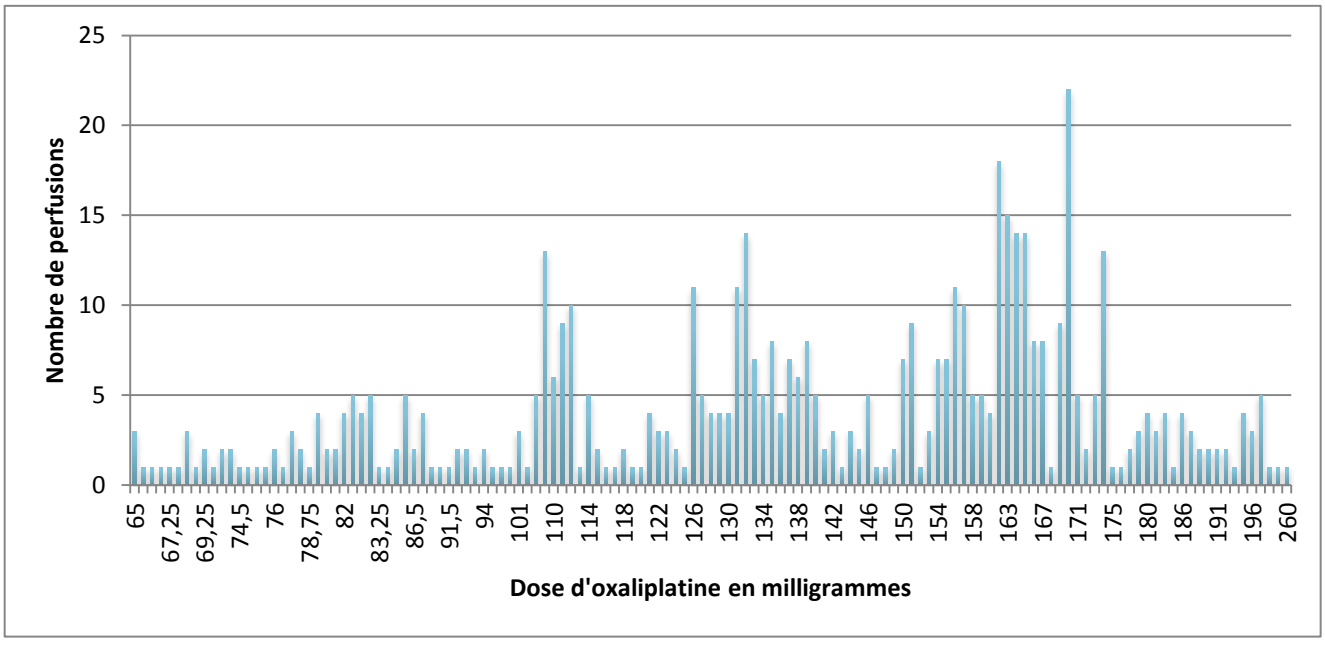


Figure 16 : Répartition des doses d'oxaliplatine préparées par la PUI des Hôpitaux de Brabois de janvier à octobre 2013

Au total, 536 préparations ont été fabriquées sur la période considérée, soit en moyenne 13,4 par semaine dont 77% concernent des dosages entre 100 et 180 mg. Compte

tenu de la stabilité étendue de l'oxaliplatine en solution, une standardisation des doses sur cet intervalle est envisageable.

b. Proposition de schémas de dose-banding

Sur les 13 molécules éligibles au dose-banding, seules 7 réunissent critères de stabilité et critères de production afin de mettre en place une standardisation : le 5-FU, le bevacizumab, le carboplatine, le cyclophosphamide, la gemcitabine, l'irinotécan et l'oxaliplatine. Pour chacune d'entre elles, nous avons établi des schémas de DB et évalué pour la période considérée, combien de doses standards de chaque dosage auraient été fabriquées. Nous avons fait le choix de nous écarter des schémas de DB classiques, où la variance est de 5% pour la bande la plus faible et diminue avec l'augmentation des doses. En effet, afin de couvrir un plus grand nombre de dosages, nous avons décidé d'étendre au maximum la variance de la dernière bande pour chacun des schémas.

- 5-Fluorouracile bolus

Les protocoles concernés sont principalement des protocoles d'HGE : FOLFOX, FOLFIRI et FOLFIRINOX.

Tableau XI : Standardisation des perfusions de 5-Fluorouracile

Gamme de doses calculées (en mg)	Dose standard (en mg)	Variance maximale	Nombre de poches potentiellement fabriquées sur 10 mois
570 – 630	600	5 %	38
631 – 690	660	4,4 %	108
691 – 750	720	4 %	144
751 – 810	780	3,7 %	202
811 – 882	840	4,7 %	21

❖ 5-Fluorouracile diffuseur

Tout comme pour les poches de 5-FU en bolus, les prescriptions concernées sont principalement des protocoles d'HGE : FOLFOX, FOLFIRI et FOLFIRINOX.

Tableau XII : Standardisation des diffuseurs de 5-Fluorouracile

Gamme de doses calculées (en mg)	Dose standard (en mg)	Variance maximale	Nombre de diffuseurs potentiellement fabriqués sur 10 mois
3040 – 3350	3200	5 %	51
3351 – 3650	3500	4,2 %	86
3651 – 3950	3800	3,9 %	153
3951 – 4250	4100	3,6 %	80
4251 – 4550	4400	3,4 %	175
4551 – 4935	4700	4,8 %	235

❖ Bevacizumab

Le bevaciumab est utilisé dans la plupart des services où nous souhaitons implanter le dose-banding : en HGE en association au FOLFOX ou FOLFIRI, en Pneumologie en association à un sel de platine, ainsi qu'en Neurologie dans les glioblastomes.

Tableau XIII : Standardisation des perfusions de bevacizumab

Gamme de doses calculées (en mg)	Dose standard (en mg)	Variance maximale	Nombre de poches potentiellement fabriquées sur 10 mois
475 – 525	500	5 %	82
526 – 575	550	4,4 %	13
576 – 625	600	4 %	158
626 – 675	650	3,7 %	9
676 – 725	700	3,4 %	80
726 – 775	750	3,2 %	7
776 – 825	800	3 %	139
826 – 875	850	2,9 %	0
876 – 925	900	2,7 %	130
926 – 975	950	2,6 %	0
976 – 1050	1000	4,8 %	95

En comparaison avec les poches à 500, 600, 700, 800, 900 et 1000 mg, la production de doses à 550, 650, 750, 850 et 950 mg aurait été très faible et n'aurait probablement pas permis la réattribution de la poche en cas d'annulation d'une cure. Par conséquent, il semblerait judicieux de supprimer ces doses, afin de simplifier le schéma de standardisation. La prescription de dosages dans les intervalles correspondants aux doses supprimées serait alors à discuter au cas par cas avec le prescripteur (arrondissement à une dose standard existante et acceptation par le prescripteur d'une variance supérieure à 5% ou prescription selon la surface corporelle).

- Carboplatine

Le carboplatine est majoritairement utilisé dans le service de Pneumologie en association à l'étoposide, au paclitaxel ou au pémétrexed, et dans une moindre mesure, en Hématologie dans le protocole R-DHAC (rituximab, cytarabine, dexaméthasone, carboplatine).

Tableau XIV : Standardisation des perfusions de carboplatine

Gamme de doses calculées (en mg)	Dose standard (en mg)	Variance maximale	Nombre de poches potentiellement fabriquées sur 10 mois
475 – 525	500	5 %	51
526 – 575	550	4,4 %	50
576 – 625	600	4 %	50
626 – 675	650	3,7 %	41
676 – 725	700	3,4 %	45
726 – 775	750	3,2 %	26
776 – 825	800	3 %	38
826 – 875	850	2,9 %	20
876 – 925	900	2,7 %	5
926 – 997	950	4,7 %	12

La production des doses allant de 500 à 850 mg semble suffisante pour mettre en place ce schéma ; en revanche, les doses à 900 et 950 mg auraient fait l'objet d'un nombre réduit de préparations par rapport aux autres (moins d'une par mois pour la dose à 900 mg et 1,2 par mois pour celle à 950 mg). La stabilité du carboplatine n'étant que de 28 jours, la probabilité de pouvoir réattribuer la poche en cas d'annulation est faible. Par conséquent, nous avons choisi d'alléger le schéma ci-dessus en supprimant les deux dernières doses.

- Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide est utilisé majoritairement par les services d'Hématologie (protocoles R-CHOP, R-ACVBP, COP, RCD, RFC, BEACOPP) ainsi qu'en Neurologie pour le traitement de la sclérose en plaques.

Tableau XV : Standardisation des perfusions de cyclophosphamide

Gamme de doses calculées (en mg)	Dose standard (en mg)	Variance maximale	Nombre de poches potentiellement fabriquées sur 10 mois
475 – 525	500	5 %	6
526 – 575	550	4,4 %	30
576 – 625	600	4 %	19
626 – 675	650	3,7 %	30
676 – 725	700	3,4 %	43
726 – 775	750	3,2 %	23
776 – 825	800	3 %	24
826 – 875	850	2,9 %	30
876 – 925	900	2,7 %	40
926 – 975	950	2,6 %	49
976 – 1050	1000	4,8 %	76
1051 – 1150	1100	4,5 %	132
1151 – 1250	1200	4,1 %	123
1251 – 1350	1300	3,8 %	140
1351 – 1450	1400	3,5 %	112
1451 – 1550	1500	3,3 %	59
1551 – 1680	1600	4,8 %	41

La variabilité des posologies de cyclophosphamide implique un nombre important de doses standards. Cependant, pour les doses de 500 à 950 mg, la faible production génère un risque de perte non négligeable. C'est pourquoi nous avons fait le choix de ne standardiser que les doses calculées entre 976 et 1550 mg, correspondant aux doses standards de 1000 à 1500 mg.

❖ Gemcitabine

La gemcitabine est utilisée par l'HGE dans le protocole GEMOX ou en monothérapie, ainsi que par la Pneumologie en association à un sel de platine.

Tableau XVI : Standardisation des perfusions de gemcitabine

Gamme de doses calculées (en mg)	Dose standard (en mg)	Variance maximale	Nombre de poches potentiellement fabriquées sur 10 mois
1250 – 1350	1300	3,8 %	30
1351 – 1450	1400	3,5 %	35
1451 – 1550	1500	3,3 %	32
1551 – 1650	1600	3,1 %	63
1651 – 1750	1700	2,9 %	69
1751 – 1850	1800	2,7 %	48
1851 – 2000	1900	5 %	61
2001 – 2200	2100	4,7 %	18
2201 – 2415	2300	4,8 %	37

❖ Irinotécan

L'irinotécan est exclusivement prescrit en HGE dans le cadre des protocoles FOLFIRI et FOLFIRINOX.

Tableau XVII : Standardisation des perfusions d'irinotécan

Gamme de doses calculées (en mg)	Dose standard (en mg)	Variance maximale	Nombre de poches potentiellement fabriquées sur 10 mois
237,5 – 262,5	250	5 %	70
262,6 – 287,5	275	4,5 %	73
287,6 – 312,5	300	4,1 %	97
312,6 – 337,5	325	3,8 %	74
337,6 – 362,5	350	3,5 %	85
362,6 – 393,7	375	4,7 %	24

- Oxaliplatine

Tout comme l'irinotécan, l'oxaliplatine n'est prescrit qu'en HGE dans le cadre des protocoles FOLFOX, FOLFIRINOX et GEMOX.

Tableau XVIII : Standardisation des perfusions d'oxaliplatine

Gamme de doses calculées (en mg)	Dose standard (en mg)	Variance maximale	Nombre de poches potentiellement fabriquées sur 10 mois
105 – 115	110	4,5 %	51
116 – 125	120	4 %	19
126 – 135	130	3,7 %	73
136 – 145	140	3,4 %	41
146 – 155	150	3,2 %	43
156 – 165	160	3 %	96
166 – 175	170	2,8 %	74
176 – 189	180	4,8 %	22

c. Mise en place dans les services de soins

❖ 1ère étape : mise en place en Neurologie et extension en Hématologie

La fusion des sites de production de chimiothérapie a vu l'intégralité de l'activité centralisée sur la PUI de Brabois Adultes. Les Hôpitaux Urbains (où se trouve le service de Neurologie) et les Hôpitaux de Brabois étant distants d'environ 8 kilomètres, le temps d'acheminement des préparations aurait inévitablement eu des répercussions sur le temps d'attente des patients. La diminution du temps d'attente étant le principal avantage de la mise en place du dose-banding, commencer l'extension du concept par le service de Neurologie présentait un réel intérêt.

Parmi les molécules standardisables, seuls le cyclophosphamide et le bevacizumab étaient concernés. Nous avons présenté le concept du dose-banding aux prescripteurs ainsi que notre proposition de schéma de standardisation pour les deux produits en question, qu'ils ont validé sans réserve sur la variance de 5%. Comme cela avait été fait lors de la mise en place du DB en Hématologie, nous avons fait parvenir dans le service de Neurologie un aide-mémoire pour les médecins, le temps qu'ils se familiarisent avec les doses standards (Annexe 2). La standardisation est effective depuis juin 2014 et jusqu'ici, aucune destruction de poche n'a été recensée. Une enquête de satisfaction pourra être menée auprès du personnel de soins après plusieurs mois afin de mesurer l'impact de la mise en place du DB dans le service.

Outre en service de Neurologie, le cyclophosphamide est utilisé principalement dans les hémopathies malignes. Le service d'Hématologie a été le premier à bénéficier de la standardisation de 4 produits (rituximab, vincristine, bortezomib et azacitidine) et est désormais familier du concept. Les doses de cyclophosphamide utilisées en Neurologie étant proches de celles utilisées dans le protocole R-CHOP, nous avons souhaité étendre la standardisation du cyclophosphamide à l'Hématologie, et en particulier à ce protocole. Le médecin référent de l'hospitalisation de jour ayant donné son accord, la mise en place sera effective dès la formalisation et l'information à l'ensemble des médecins du secteur.

❖ 2ème étape : mise en place en Hépato-GastroEntérologie

La plupart des cures réalisées en Hôpital De Jour (HDJ) d'HGE sont des FOLFOX et des FOLFIRI. La seconde étape de l'extension de la standardisation des doses de chimiothérapie sera l'application à l'oxaliplatine, au 5-FU et à l'irinotécan. Ces deux derniers anticancéreux sont des molécules bien tolérées ; il y a donc peu de risques d'annulation ou de report de la cure à cause d'un mauvais état général du patient ou de résultats biologiques non satisfaisants. L'oxaliplatine en revanche, fait fréquemment l'objet de réduction de dose à cause de sa toxicité neurologique. Cependant, compte-tenu de sa stabilité étendue (90 jours) et d'une production de 2 à 10 poches par mois selon le dosage considéré, ceci ne constitue pas un obstacle à la pratique du dose-banding.

La standardisation de ces molécules devrait permettre une diminution non négligeable du temps d'attente pour les patients d'HDJ ; le concept sera prochainement proposé aux prescripteurs du service pour une mise en place au début du dernier trimestre 2014. Dans le même temps, la standardisation du bevacizumab, déjà appliquée en Neurologie, sera étendue au service d'HGE.

❖ 3ème étape : poursuite en HGE et mise en place en Pneumologie

Les 2 dernières molécules restant à standardiser sur les 7 éligibles au départ sont également celles dont l'acceptation risque d'être la plus difficile pour les prescripteurs. La gemcitabine est une molécule qui présente des effets indésirables digestifs, hématologiques et pulmonaires fréquents. Un arrondissement de la dose à une dose standard supérieure pourrait être perçu par le prescripteur comme une augmentation du risque de toxicité. Par ailleurs, en raison de ces effets nocifs, les diminutions de doses sont courantes, tout comme les reports de cure. Les quantités de production nous semblent suffisantes pour éviter les pertes, malgré une stabilité de 35 jours seulement. Utilisée principalement en HGE et dans une moindre mesure en Pneumologie, nous avons préféré standardiser la gemcitabine dans un second temps, une fois que le DB sera bien implanté pour le FOLFOX et le FOLFIRI et que les bénéfices pour les patients seront évidents.

Le carboplatine, quant à lui, est délicat à standardiser en raison du mode de calcul de la posologie. En effet, contrairement aux autres molécules dont la dose est calculée en

fonction de la surface corporelle ou du poids, la posologie du carboplatine est adaptée au débit de filtration glomérulaire. L'efficacité clinique, tout comme la myélotoxicité étant directement liées à ce paramètre [83], son utilisation est moins remise en question que celle de la surface corporelle. Par ailleurs, la standardisation n'est pas encore implantée en Pneumologie et les prescripteurs ne sont donc pas familiers du concept. Cependant, le bénéfice attendu n'est pas négligeable ; la carboplatine est associée à l'étoposide ou au paclitaxel, et est la première des deux perfusions à être administrée au patient. Par conséquent, un acheminement plus rapide de la poche dans le service permettrait de débuter la cure plus tôt et donc avancer l'heure de sortie du patient.

La troisième étape sera donc la standardisation de la gemcitabine, prévue pour début 2015 ; celle du carboplatine pourra se faire simultanément, ou dans un second temps, en fonction de l'intérêt des prescripteurs. De même, l'extension à la Pneumologie de la standardisation du bévacizumab pourra être envisagée au préalable, dans le cas où les pneumologues souhaiteraient débuter le DB avec une molécule un peu moins « sensible ».

4. Discussion

A terme, nous souhaitons standardiser la production de 11 molécules utilisées dans 4 services différents :

- Le rituximab, l'azacitidine, le bortezomib, la vincristine et le cyclophosphamide en Hématologie
- Le bevacizumab et le cyclophosphamide en Neurologie
- Le 5-FU, l'irinotécan, l'oxaliplatine, le bevacizumab et la gemcitabine en HGE
- La gemcitabine et le carboplatine en Pneumologie.

La standardisation de la plupart de ces molécules a déjà été décrite dans la littérature. Le NHS définit le 5-FU, le cyclophosphamide et l'oxaliplatine comme faisant partie des produits les plus propices à la standardisation, de même que le carboplatine et la gemcitabine, en dépit des contraintes liées à ces deux anticancéreux décrites précédemment [14].

Les bénéfices évidents du DB incitent les établissements qui le pratiquent à étendre la standardisation au plus grand nombre de molécules, comme nous avons souhaité le faire au

CHU de Nancy. L'équipe de Laurence Escalup à l'Institut Curie, standardise ainsi 5 molécules (gemcitabine, docetaxel, rituximab, vinorelbine et pémétrexed) [21], quand celle de l'Hôpital Saint Louis à Paris en standardise 7 (bevacizumab, doxorubicine, épirubicine, 5-FU, gemcitabine, irinotécan et oxaliplatine) [84]. De même, l'équipe de Rainer Trittler du Centre Hospitalier Universitaire de Freiburg (Allemagne) a étendu le dose-banding à 9 agents anticancéreux (gemcitabine, vincristine, doxorubicine, rituximab, irinotécan, 5-FU, étoposide, fludarabine et bortezomib) [85]. Il est intéressant de constater que le DB peut tout à fait s'appliquer à des molécules onéreuses comme les anticorps monoclonaux. Certains établissements font le choix de démarrer l'implantation du concept avec des molécules peu coûteuses et définissent le prix comme un des critères de choix [45, 46]. Cependant, dès lors que la production est suffisamment importante et que la stabilité est étendue, le risque de perte est limité, d'autant plus si un système de DB adapté est pratiqué, où il n'y a pas de production en série de plusieurs préparations d'un même dosage. Le critère de coût de la molécule entre donc peu en ligne de compte lors du choix des molécules à standardiser.

Jusqu'à présent, les principaux bénéfices du DB qui ont été démontrés sont relatifs au temps d'attente du patient et à l'amélioration des conditions de préparations à la pharmacie [14, 33, 34, 35, 36]. En revanche, peu d'études sont en lien avec d'éventuels avantages économiques. L'une d'elles, menée sous la direction du Pr Sewell au Derriford Hospital de Plymouth (Royaume Uni), a montré une économie de 12£ (soit 17€) par patient pour une cure de CHOP, due à la préparation en série et à la diminution des pertes de produits et indique que cette économie pourrait être plus importante avec des produits plus onéreux [37].

❖ Aspects réglementaires et assurance qualité

En France, les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) définissent deux types de préparations :

- La préparation hospitalière : « Tout médicament, à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5 du CSP, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée dans une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé, ou par l'établissement pharmaceutique de cet

établissement de santé autorisé en application de l'article L. 5124-9 du CSP. Les préparations hospitalières sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par une pharmacie à usage intérieur dudit établissement. Elles font l'objet d'une déclaration auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, dans des conditions définies par arrêté du ministre chargé de la santé (2° de l'article L.5121-1 du CSP et arrêté du 29 décembre 2003, fixant le contenu du dossier de déclaration des préparations hospitalières) »

- La préparation magistrale : « Tout médicament préparé extemporanément au vu de la prescription destinée à un malade déterminé soit dans la pharmacie dispensatrice, soit, dans des conditions définies par décret, dans une pharmacie à laquelle celle-ci confie l'exécution de la préparation par un contrat écrit et qui est soumise pour l'exercice de cette activité de sous-traitance à une autorisation préalable délivrée par le représentant de l'Etat dans le département après avis du directeur régional des Affaires Sanitaires et Sociales (1° de l'article L.5121-1 du CSP) » [1]

Le DB étant peu répandu en France, le statut des préparations n'est pas envisagé par les BPP. Contrairement au schéma britannique, les perfusions ne sont pas préparées en séries, il n'est donc pas possible de les considérer comme des préparations hospitalières. La poche étant fabriquée sur prescription médicale pour un patient donné, elle s'apparenterait à une préparation magistrale. La question de l'extemporanéité empêcherait toutefois de l'y rattacher totalement, puisque les préparations sont fabriquées à l'avance. Cependant, la définition de l'extemporanéité est floue : « se dit d'un médicament qui doit être préparé juste avant son emploi » [86]. Aucune notion de durée n'est précisée dans cette définition. Si on considère qu'une préparation est dite extemporanée quand elle est réalisée dans les minutes précédant son administration, peu de préparations peuvent être qualifiées ainsi. Les poches de chimiothérapie « classiques », c'est-à-dire hors du contexte de DB, ne le sont pas vraiment. Les services de soins disposent rarement de suffisamment de personnel pour dépêcher à la pharmacie quelqu'un pour assurer le transport de la poche dès la fabrication terminée ; les préparations pour un même service sont stockées dans un conteneur identifié au nom du service et ces conteneurs sont envoyés dans l'unité de soins à intervalles réguliers dans la journée. Par ailleurs, au CHU, la plupart des perfusions ne pourraient pas être délivrées dès la fin de la préparation, puisqu'elles sont placées en quarantaine jusqu'à ce que le contrôle qualitatif et quantitatif soit effectué. De même, dans les services de soins, les préparations (alors considérées comme des reconstitutions selon les BPP) ne respectent pas la définition de

l'extemporanéité. Il est fréquent que les infirmières préparent jusqu'à 1 heure à l'avance leurs perfusions d'antibiotiques ou autres médicaments et les laissent en attente sur la paillasse de la salle de soins dans des conditions de conservation inappropriées.

Dans notre organisation, les préparations standardisées dans le cadre du dose-banding sont donc difficilement catégorisables, mais se rapprocheraient tout de même plus du statut de préparation magistrale. Pour le moment, elles s'inscrivent dans un flou réglementaire qui pourrait évoluer si le DB venait à se développer en France, imposant une prise de position par les autorités quant à leur statut.

Si on considère que les poches de chimiothérapie standardisées entrent dans le cadre de la préparation magistrale, les BPP prévoient que toute préparation retournée à la pharmacie doit être détruite selon la réglementation en vigueur. En effet, une fois la préparation envoyée dans le service de soins, la conservation dans des conditions appropriées, notamment de température, ne peut plus être garantie. La réattribution d'une poche de chimiothérapie qui aurait quitté la pharmacie serait dangereuse pour le patient, non éthique et surtout illégale.

C'est pourquoi les poches préparées à l'avance ne sont pas envoyées dans le service dès leur fabrication, mais conservées à la pharmacie jusqu'à confirmation de la cure par le médecin. De cette façon, les conditions de conservation sont maîtrisées, ce qui permet de pouvoir réattribuer la poche à un autre patient sans être en contradiction avec les BPP. Le processus de réétiquetage est strictement encadré par un mode opératoire afin d'éviter tout risque d'erreur (Annexe 3).

La mise en place de la standardisation modifie les pratiques des prescripteurs, de l'équipe pharmaceutique, et de l'équipe soignante, source potentielle d'erreurs. C'est pourquoi, lors de la mise en place du DB dans le service d'Hématologie, une analyse de risque a été réalisée (Annexe 4), qui a été revue lors de l'instauration du procédé en Neurologie (Annexe 5).

❖ Perspectives d'évolution

Afin de lisser le flux d'activité et d'optimiser le temps de préparation des chimiothérapies, plusieurs solutions existent, dont certaines peuvent être combinées. Outre le dose-banding, certains établissements ont recours à l'automatisation de la fabrication des perfusions, comme à l'Institut Curie qui associe les deux concepts [87]. Il existe différents dispositifs :

- Les pompes

Les pompes pour la fabrication de chimiothérapie sont une méthode de préparation répétable et reproductible, fiable, hermétique et aseptique [88]. Plusieurs systèmes sont disponibles sur le marché : Smartfiller (Added Pharma), Diana™ (ICU Medical), Repeater (Baxter), …

Figure 17 : Pompes automatisées pour la préparation des chimiothérapies : Dispositifs Repeater, Diana™ et Smartfiller (d'après [89, 90, 91])

Certaines ne sont destinées qu'au remplissage de seringues, d'autres sont adaptées à la reconstitution de flacons et à l'injection dans des poches de solvant. Il s'agit de systèmes simples, mais ne pouvant être utilisés que pour un produit à la fois à cause de leur tubulure unique. De ce fait, elles sont plus adaptées à un schéma de dose-banding classique, avec une préparation à l'avance en série, plutôt qu'à un système de DB adapté comme au CHU de Nancy.

- Les systèmes robotisés

Différents modèles sont disponibles sur le marché : PharmaHelp® (Fresenius Kabi, développé en collaboration avec l'Institut Curie [92]), Riva™ (Intelligent Hospital Systems), IV Station® Onco (Health Robotics), Apoteca® (Loccioni), …

Figure 18 : Systèmes robotisés pour la fabrication des chimiothérapies : systèmes Apoteca®, IV Station® Onco, PharmaHelp® et Riva™ (d'après [93, 94, 95 et 96])

Tout comme les pompes, le but des systèmes robotisés est d'assurer la répétabilité et la reproductibilité des doses fabriquées, tout en sécurisant la fabrication par suppression du facteur humain au niveau de l'action de préparation. La plupart prennent en charge l'ensemble des opérations de préparation jusqu'à l'étiquetage de celle-ci, intégrant même pour certains des contrôles (vidéo, laser, pesée …). Certains automates permettent même une traçabilité

complète au moyen de code-barres ou de codes Datamatrix qui peuvent être scannés afin de vérifier l'identité du patient au moment de l'administration.

Si leurs avantages sont indéniables, le coût de ces dispositifs reste supérieur à des équipements comme les hottes à flux laminaire [97]. Il appartient alors à chaque établissement de déterminer si le volume et le type de production justifient l'acquisition d'un tel appareil. Au CHU de Nancy, la charge de travail importante, et la potentielle augmentation de la capacité à prendre en charge plus de patients en HDJ créée par la mise en place du DB pourrait justifier à terme l'investissement dans un système robotisé de fabrication des chimiothérapies.

Conclusion

Notre travail a permis de montrer que, s'il est bien implanté au Royaume Uni, le concept du Dose-Banding est peu répandu en Europe, voire méconnu. Pourtant, ses bénéfices ont été démontrés, principalement concernant la diminution du temps d'attente des patients. Les malades venant pour des cures de chimiothérapie sont des patients affaiblis par leur maladie, physiquement et psychologiquement. Leur traitement est souvent perçu comme un moment de stress, que l'attente lors des diverses étapes de leur HDJ ne fait qu'accroître. Certains délais sont incompressibles quand d'autres, comme le délai de préparation et d'acheminement des perfusions dans le service de soins, peuvent être améliorés. A l'heure où les hôpitaux de jour accueillent de plus en plus de patients, la demande de fabrication augmente sur un temps restreint. Le DB est une des solutions pour répondre à ce surcroît d'activité tout en maintenant un niveau de qualité et de sécurité satisfaisants pour le patient.

Au travers de la littérature et des expériences des établissements européens, nous avons pu constater que le DB peut s'appliquer à toute molécule dont la stabilité est étendue et la production suffisante. Le succès de la mise en place en Hématologie nous a encouragés à étendre le concept à d'autres services, afin de proposer la meilleure qualité de soins possible à un plus grand nombre de patients. L'étude de la production nous a permis de déterminer 7 molécules potentiellement standardisables, sous réserve de l'adhésion des prescripteurs. La première étape consistant à appliquer le concept au cyclophosphamide et au bevacizumab en Neurologie est amorcée depuis juin 2014, notre schéma de DB étant validé sans réserve par les médecins du service. Le succès de l'instauration dans ces unités nous incite à poursuivre cette extension à l'HGE, avec des molécules telles que l'oxaliplatine, l'irinotécan et le 5-FU dans un premier temps, avant d'envisager dans un second temps, l'application à des agents plus délicats à standardiser, tels la gemcitabine ou le carboplatine.

Dans tous les cas, la mise en place du DB dans un établissement doit être strictement encadrée par des procédures définissant chaque étape, et principalement les conditions de réétiquetage, afin de limiter tout risque de survenue d'erreurs. Selon notre organisation, la préparation de doses standardisées n'est pour l'instant envisagée dans aucun référentiel et le

flou réglementaire qui l'entoure peut être un frein à son instauration. Cependant, il doit être envisagé comme réponse à une problématique d'augmentation de la capacité des HDJ et donc de la demande de chimiothérapie, tout en apportant un bénéfice incontestable pour le patient, ainsi que pour les équipes infirmières et pharmaceutiques.

Bibliographie

[1] République Française. Décision du 5 novembre 2007 relative aux bonnes pratiques de préparation. JORF n°270 du 21 novembre 2007 page 19029 Texte n° 23.

[2] Institut National du Cancer. Comprendre la chimiothérapie.2008. http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/se-faire-soigner/traitements/chimiotherapie. [Consulté le 31 décembre 2013]

[3] Kaestner SA, Sewell GJ. Chemotherapy dosing part 1 : Scientific basis for current practice and use of body surface area. J Clin Oncol 2007;19:23-27.

[4] Pinkel D. The use of body surface area as a criterion of drug dosage in cancer chemotherapy. Cancer Res 1958;18:853-856.

[5] Freireich EJ, Gehan EA, Rall DP, et al. Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey and man. Cancer Chemother Rep 1966;50:219-244.

[6] Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch intern Med 1916;17:863-871.

[7] Gillian A. Toolkit : How to implement dose-banding of chemotherapy. Cancer Network Pharmacists Forum. 2010. http://www.bopawebsite.org/contentimages/publications/Toolkit_Ver_3.0_FINAL.pdf. [Consulté le 19 décembre 2013]

[8] Pétain A, Chatelut E. Pourquoi individualiser les doses de médicaments anticancéreux : de la surface corporelle à la physiologie. Bull Cancer. 2008 ;95 (10) : 895-901.

[9] Grochow LB, Baraldi C, Noe D. Is dose normalization to weight or body surface area useful in adults ? J Natl Cancer Inst. 1990;82:323-325.

[10] Baker S, Verweij J, Rowinsky E, et al. Role of body surface area in dosing of investigational anticancer agents in adults, 1991-2001. J Natl Cancer Inst. 2002; 94 (24): 1883-1888.

[11] Baker J, Jones S. Rationalisation of chemotherapy services in the University Hospital Birmingham National Health Science Trust. J Oncol Pharm Pract. 1998;4 (1):10-14.

[12] Plumridge R, Sewell GJ. Dose-banding of cytotoxic drugs : a new concept in cancer chemotherapy. Am J Health-Syst Pharm 2001;58:1760-1764.

[13] Roland I, Pirotton C, Deprez M et al. Standardisation des doses de chimiothérapie (« Dose-Banding ») : Aspects théoriques (Partie I). Pharmakon. 2009;41(2):3-13.

[14] Williamson S, Polwart C. Guidelines for the dose-banding of cancer chemotherapy. North of England Cancer Network. 2011. http://ncn.jamkit.com/portal_repository/files/NECNdosebandingguidelinesversion1.4.pdf. [Consulté le 27 décembre 2013]

[15] Zavery B. Can logarithmic dose-banding simplify chemotherapy preparation and administration ? Packaging and Safety Symposium Report. 2011. http://www.ppme.eu [Consulté le 15 mars 2014].

[16] Zavery B, Marsh G. Could logarithmic dosing change the way cytotoxics are prescribed ? Clin Pharm. 2011;3:116-118.

[17] Vigneron J, Garnier S, Delfour A et al. Intérêt de la standardisation des doses pour la réattribution des préparations de chimiothérapie destinées au service d'hématologie. Poster, Congrès de la SFPO, Mandelieu. 2013. http://www.infostab.fr/upload/files/7400d580cd21f2014ff102526803fcf36df742c0/Poster_standardisation_SFPO_2013_OK.pdf?PHPSESSID=g035dqn445uncqq2ti84mfeh6 [Consulté le 18 mars].

[18] International Society of Oncology Pharmacy Practitioners. Standards of practice : safe handling of cytotoxics. J Oncol Pharm Pract. 2007;(Supplement to 13) :1-81.

[19] Kaestner SA, Sewell GJ. A national survey investigating UK prescribers' opinions on chemotherapy dosing and dose-banding. J Clin Oncol 2009;21:320-328.

[20] Field K, Zelenko A, Kosmider S, et al. Dose rounding of chemotherapy in colorectal cancer : an analysis of clinician attitudes and the potential impact on treatment costs. Asia Pac J Clin Oncol. 2010;6: 203-209.

[21] Pouliquen AL, Escalup L, Jourdan N, et al. Dose standardisation of anticancer drugs. Int J Clin Pharm. 2011;33:221-228.

[22] Jenkins P, Wallis R. Dose-rounding of adjuvant chemotherapy for breast cancer: an audit of toxicity. J Oncol Pharm Pract. 2010;16 (4) : 251-255.

[23] Loss WJ, Gelderblom H, Sparreboom A, et al. Inter- and intrapatient variability in oral topotecan pharmacokinetics : implications for body-surface area dosage regimens. Clin Cancer Res. 2000;6 (7):2685-2689.

[24] Rudek MA, Connolly R, Hoskins J et al. Fixed-dose capecitabine is feasible: results from a pharmacokinetic and pharmacogenetic study in metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2013;139 (1): 135-143.

[25] Medilexicon – Dictionnaire medical. http://www.medilexicon.com [Consulté le 10 août 2014]

[26] Southwest Oncology Group. Dosing principles for patients on clinical trials. 2001. Policy Memorandum N°38. http://swog.org [Consulté le 10 août 2014]

[27] Field K, Kosmider S, Jefford M et al. Chemotherapy dosing strategies in the obese, elderly, and thin patient : result of a nationwide survey. J Oncol Pharm Pract. 2008 ; 4 (3) : 108-113.

[28] Griggs J, Mangu P, Anderson H, et al. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer ; American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2012;30 (13):1553-1561.

[29] Rosner GL, Hargis JB, Hollis DR, et al. Relationship between toxicity and obesity in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: results from Cancer and Leukemia Group B Study 8541. J Clin Oncol. 1996;14:3000-3008.

[30] Mathijssen R, De Jong F, Loos W, et al. Flat-fixed dosing versus Body Surface Area-based dosing of anticancer drugs in adults : does it make a difference ? The Oncol. 2007;12:913-923.

[31] Danesi R, De Braud F, Fogli S, et al. Pharmacogenetic determinants of anticancer drug activity and toxicity. Trends Pharmacol Sci. 2001;22 (8):420-426.

[32] Beumer J, Chu E, Salomone S. Body-surface area-based chemotherapy dosing : appropriate in the 21st century ? J Clin Oncol. 2012; 30:2896-3897.

[33] So J. Improving the lives of patients with cancer. Pharm Manage 2002;18:27-29.

[34] Kaestner SA, Sewell GJ. Chemotherapy dosing part 2 : alternative approaches and future prospects. J Clin Oncol 2007;19:99-107.

[35] Sewell GJ. The clinical impact of dose-banding. Congrès du GERPAC. 2006. http://www.gerpac.eu/spip.php?article288 [Consulté le 3 janvier 2014].

[36] Chatelut E, White-Koning ML, Mathijssen RHJ, et al. Dose-banding as an alternative to body surface area-based dosing of chemotherapeutic agents. Br J Cancer 2012;107:1100-1106.

[37] Kaestner S, Sewell GJ. Pharmacoeconomic aspects of dose-banding. Hospital Pharmacy Europe. 2006;26.

[38] Kaestner S, Sewell GJ. A sequential temperature cycling study for the investigation of carboplatin infusion stability to facilitate “dose-banding”. J Oncol Pharm Pract. 2007;13:119-126.

[39] Kaestner S, Sewell GJ. Dose-banding of carboplatin : rationale and proposed banding scheme. J Oncol Pharm Pract. 2007;13:109-117.

[40] MacLean F, Macintyre J, McDade J, et al. Dose-banding of chemotherapy in the Edinburgh Cancer Centre. Pharm J. 2003;270:691-693.

[41] Hirte H, Kagoma S, Zhong L, et al. Dose-banding of chemotherapy doses at the Juravinski Cancer Centre. J Clin Oncol, ASCO Annual Meeting Proceedings. 2006;24:6099.

[42] Leth-Miller D. Dose-banding of gemcitabine. http://archive.eahp.eu/content/download/25375/165741/file/PRI52.pdf [Consulté le 18 décembre 2013].

[43] Martignoni S, Podilsky G, Gay B, et al. Interest of dose-banding in the preparation of 5-FU infusors in ambulatory care. Congrès de l’EAHP. 2013. http://files.chuv.ch/internet-docs/pha/recherche/pha_poster_2013_eahp_dose_banding_smar.pdf [Consulté le 11 février 2014].

[44] Soumoy L, Pirlot C, Decoster C, et al. Preliminary study to implement dose-banding in a teaching hospital. Eur J Hosp Pharm 2014 ;21:127.

[45] Faure S, Noirez V. Préparations hospitalières de medicaments anticancéreux à doses standardisées ou “dose-banding”; étude pilote à l’hôpital Bon Secours du CHR de Metz Thionville. Tech Hosp. 2010 ;719:27-34.

[46] Loison G. Mise en place des doses standards de chimiothérapie au Centre Hospitalier du Mans. Mémoire de DES de Pharmacie Hospitalière. Angers : Université d’Angers. 107p.

[47] Infostab. http://www.infostab.fr [Consulté le 04 mai 2014].

[48] Dillman D, Phelps G, Tortora R, et al. Response rate and measurement differences in mixed-mode surveys using mail, telephone, interactive voice response (IVR) and the Internet. Soc Sci Res. 2009;38 (1):1-18.

[49] The Clatterbridge Cancer Centre NHS. http://www.clatterbridgecc.nhs.uk/ [Consulté le 29 mai 2014].

[50] World Health Organization. Guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substances in conventional dosage forms. WHO Tech Rep Series. 1996; 863.

[51] Vigneron J, Astier A, Trittler R et al. SFPO and ESOP recommendations for the practical stability of anticancer drugs : an update. Ann Pharm Fr. 2013; 71 : 376-389.

[52] Zhang Y, Trissel L. Physical instability of frozen pémétrexed solutions in PVC bags. Ann Pharmacother. 2006; 40 (7-8) :1289-1292.

[53] Junker A, Roy S, Desroches M et al. Stability of oxaliplatin solution. Ann Pharmacother. 2009; 43 (2) : 390-391.

[54] Trissel L, Xu Q, Pham L. Physical and chemical stability of hydromorphone hydrochloride 1.5 and 80 mg/mL packaged in plastic syringes. Int J Pharm Compd. 2002; 6 (1) : 74-76.

[55] Roberts S, Sewell GJ. Stability and compatibility of 5-fluorouracil infusions in the Braun Easypump®. J Oncol Pharm Pract. 2003; 9 (2-3) : 109-112.

[56] Rochard E, Bouquet G, Chapelle S et al. Stability of fluorouracil and cytarabine in ethylvinylacetate containers. 1989; 9 : 31-35.

[57] Morand K, Paul M, Lahlou A et al. Stabilité de solutions diluées de bevacizumab en fonction de la température. Congrès de la SFPO. 2009. http://www.stabilis.org/Bibliographie.php?IdBiblio=2882 [Consulté le 17 juin 2014].

[58] Kaestner S, Sewell GJ. A sequential temperature cycling study for the investigation of carboplatin infusion stability to facilitate “dose-banding”. J Oncol Pharm Pract. 2007; 13: 119-126.

[59] Fresenius Kabi. Dossier Technique Freeflex. 2003. http://www.stabilis.org [Consulté le 17 juin 2014]

[60] Laboratoire B Braun. Etude de stabilité des médicaments en Ecoflac®. 2001. http://www.stabilis.org [Consulté le 18 juin 2014].

[61] Ebewe Pharma. Stability of Alexan "Ebewe" infusion solutions. 2007. http://www.stabilis.org [Consulté le 17 juin 2014]

[62] Ebewe Pharma. Stability of doxorubicin “Ebewe” infusion solutions. 2007. http://www.stabilis.org [Consulté le 18 juin 2014].

[63] Laboratoire Servier. Muphoran® Résumé des caractéristiques du produit. 2000. http://www.stabilis.org [Consulté le 18 juin 2014].

[64] Xu Q, Zhang Y, Trissel L. Physical and chemical stability of gemcitabine hydrochloride solutions. J Am Pharm Assoc. 1999; 39 (4) : 509-513.

[65] Thiesen J, Krämer I. Physicochemical stability of irinotécan concentrate and diluted infusion solutions in PVC bags. J Oncol Pharm Pract. 2000; 6 (3) : 115-121.

[66] Tysabri® Résumé des caractéristiques du produit. 2006. http://www.theriaque.org [Consulté le 18 juin 2014].

[67] André A, Cisternino S, Roy A et al. Stability of oxaliplatin in infusion bags containing 5% dextrose injection. Am J Health Syst. 2007 ; 64 (18) : 1950-1954.

[68] Liu X, Sewell G. Extended stability study of oxaliplatin infusions for "dose-banding". Poster, Congrès de l'ESOP, Cracovie. 2014.

[69] 5-Fluorouracile Résumé des caractéristiques du produit. http://www.theriaque.org [Consulté le 19 juin 2014]

[70] Bevacizumab (Avastin®) Résumé des caractéristiques du produit. http://www.theriaque.org [Consulté le 30 juillet 2014]

[71] Cohen M, Shen Y, Keegan P et al. FDA Drug Approval Summary: Bevacizumab (Avastin®) as Treatment of Recurrent Glioblastoma Multiforme. The Oncol. 2009 ; 14 (11) : 1131-1138.

[72] Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française. Référentiel de l'ANOCEF pour les gliomes de l'adulte. 2012. http://www.oncologik.fr/images/c/c6/Public_Anocef_referentiels_gliomes.pdf [Consulté le 30 juillet 2014]

[73] Carboplatine. Résumé des caractéristiques du produit. http://www.theriaque.org [Consulté le 30 juillet 2014]

[74] Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. Anticancéreux : Utilisation pratique 6ème édition. 2008.

[75] Cyclophosphamide. Résumé des caractéristiques du produit. http://www.theriaque.org [Consulté le 3 août 2014]

[76] Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. Evaluation thérapeutique – Traitements de la sclérose en plaques. 1999 ; 20 (1).

[77] Cytarabine. Résumé des caractéristiques du produit. http://www.theriaque.org [Consulté le 3 août 2014]

[78] Doxorubicine. Résumé des caractéristiques du produit. http://www.theriaque.org [Consulté le 3 août 2014]

[79] Gemcitabine. Résumé des caractéristiques du produit. http://www.theriaque.org [Consulté le 3 août 2014]

[80] Irinotécan. Résumé des caractéristiques du produit. http://www.theriaque.org [Consulté le 4 août 2014]

[81] Méthotrexate. Résumé des caractéristiques du produit. http://www.theriaque.org [Consulté le 4 août 2014]

[82] Oxaliplatine. Résumé des caractéristiques du produit. http://www.theriaque.org [Consulté le 4 août 2014]

[83] Van Warmerdam LJ, Rodenhuis S, ten Bokkel Huinink WW, et al. The use of the Calvert formula to determine the optimal carboplatin dosage. J Cancer Res Clin Oncol. 1995 ; 121 (8) : 478-486. (Abstract only)

[84] Michel G, Menard C, Faure P et al. Another form of organization : ready-to-use solutions. Poster, Congrès de l'ESOP, Cracovie. 2014.

[85] Reinhardt H, Trittler R, Wöhrl S, et al. Dose-banding of chemotherapy agents and its implications for hematology-oncology practice. Poster, Congrès de l'ADKA, Hambourg. 2014. http://www.adka.de/solva_docs/ADKAPosterHamburg2014_reinhardt.pdf

[86] Larousse – Dictionnaire en ligne. http://www.larousse.fr [Consulté le 16 août 2014]

[87] Hurgon A. Préparation des cytotoxiques en séries. Maîtrise Universitaire d'Etudes Avancées – Séminaire « La préparation des médicaments parentéraux à l'hôpital ». 2014. http://files.chuv.ch/internet-docs/pha/enseignement/pha_seminaire_mas_2014_hurgon.pdf [Consulté le 17 août 2014]

[88] Roland I, Deprez M, Hébert B, et al. Pompes pour la préparation aseptique de seringues de chimiothérapies anticancéreuses. Communication orale, Congrès du GERPAC, Giens. 2011. http://www.gerpac.eu/spip.php?article713 [Consulté le 17 août 2014]

[89] Laboratoires Baxter. http://www.baxtermedicationdeliveryproducts.com [Consulté le 17 août 2014]

[90] ICU Medical. http://www.icumed.com [Consulté le 17 août 2014]

[91] Added Pharma. http://www.added-pharma-syringe-filling.com [Consulté le 17 août 2014]

[92] Hurgon A, Chassin A, Giard C, et al. Robot pour la préparation aseptique des cytotoxiques. Communication orale, Congrès du GERPAC, Giens. 2011. http://www.gerpac.eu/spip.php?article715 [Consulté le 17 août 2014]

[93] Loccioni Humancare. http://www.apoteca.it [Consulté le 17 août 2014]

[94] Health Robotics. http://www.health-robotics.com [Consulté le 17 août 2014]

[95] Fresenius Kabi. http://www.fresenius-kabi.com [Consulté le 17 août 2014]

[96] Intelligent Hospitals. http://www.intelligenthospitals.com [Consulté le 17 août 2014]

[97] Tolla-Le Port C, Algalarrondo X, Pons JL, et al. Préparation centralisée de chimiothérapies : comparaison entre l'acquisition d'un isolateur et d'un automate de fabrication. Communication orale, Congrès du GERPAC, Mol. 2007. http://www.gerpac.eu/spip.php?article516 [Consulté le 17 août 2014]

Table des Annexes

Annexe 1 : Questionnaire concernant la pratique du DB dans les pharmacies hospitalières

Annexe 2 : Aide mémoire à l'attention des médecins pour la prescription des doses standardisées de cyclophosphamide et de bevacizumab

Annexe 3 : Procédure – réétiquetage des doses standardisées de bortezomib, rituximab et azacitidine

Annexe 4 : Analyse de risque concernant les préparations à l'avance de bortezomib , rituximab et azacitidine

Annexe 5 : Analyse de risque concernant les préparations à l'avance de cyclophosphamide et bevacizumab

Annexe 1

Questionnaire: Extended stability of anticancer drugs in relation with advanced preparation

Country:
Town:
Hospital:
Name of the pharmacist:

1- Do you prepare anticancer drugs in advance?
Yes
No (If no (end of questionnaire!)

2- Do you use the Dose-banding Concept?
Yes
No

If yes:
- What is the maximum deviance allowed between the DB and the dose calculated from Body Surface Area (BSA)?:
- what drugs and dosage? :

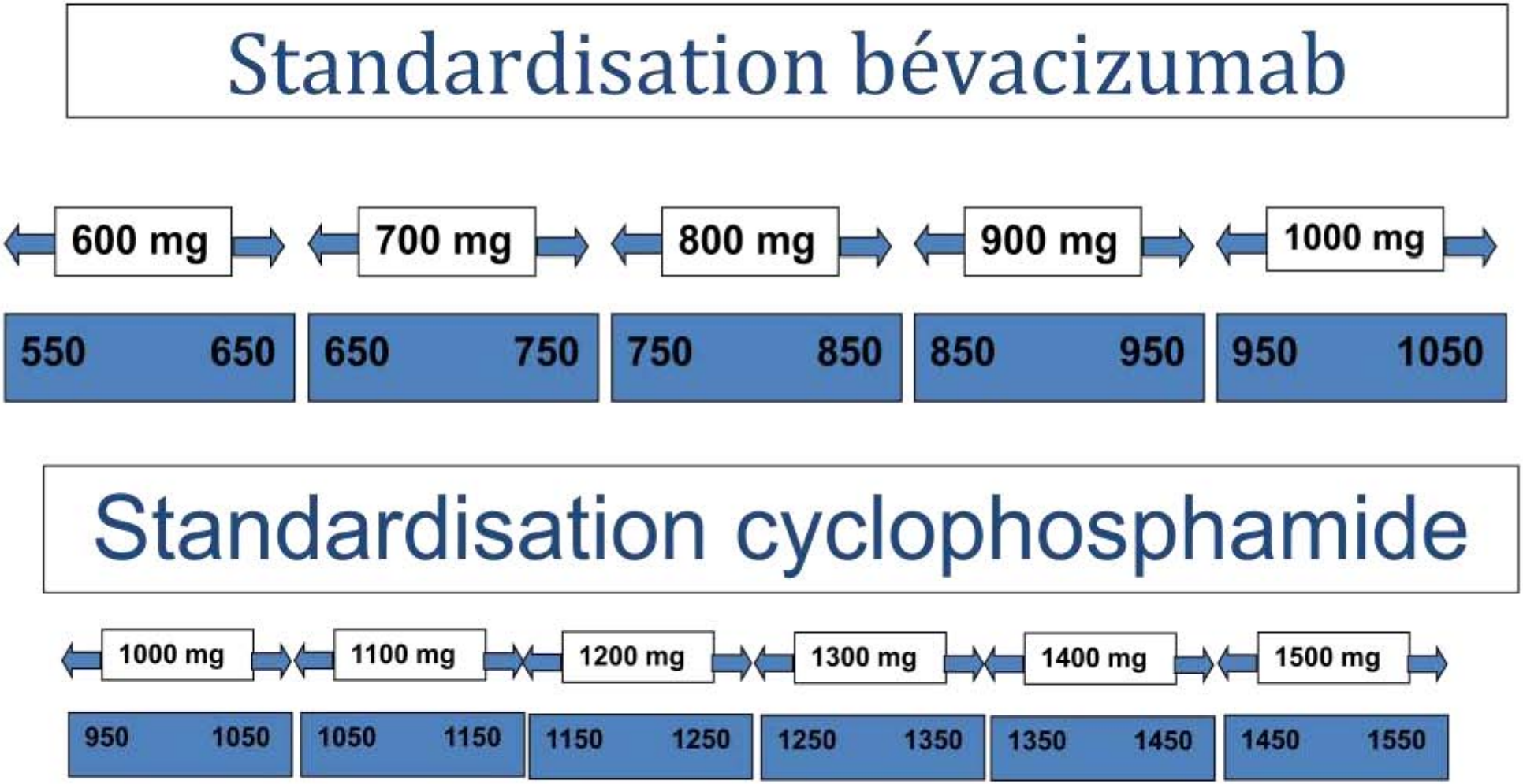
3- Do you use the Dose-banding Concept ADAPTED?

3-1 First possibility: preparation of the dose in only one container instead of 1, 2 or 3 container (classical Dose-banding)
If yes: what drug and dosage? :

3-2 Second possibility: Prescription in advance of standardized doses (according to the DB concept +/- 5 or 10%), preparation in advance, reallocation of the preparation if necessary)
If yes: what drug and dosage? :

3-3 If the dose is not administered to the patient, do you perform a reallocation to another patient?
- Only if the preparation was kept in the pharmacy
- If the preparation is returned from the ward
- No reallocation

Annexe 2


Standardisation bévacizumab
600 mg
700 mg
800 mg
900 mg
1000 mg
550 650
650 750
750 850
850 950
950 1050
Standardisation cyclophosphamide
1000 mg
1100 mg
1200 mg
1300 mg
1400 mg
1500 mg
950 1050
1050 1150
1150 1250
1250 1350
1350 1450
1450 1550

Annexe 3

CHU NANCY www.chu-nancy.fr	Mode opératoire **Réétiquetage des doses standardisées de bortezomib , rituximab et azacitidine**	**PHAR4333-MOOP-0454** **Version 2** **Applicable le : 08/07/2012**
Rédaction	**Vérification**	**Approbation**
Jean VIGNERON	Marie SOCHA	Isabelle MAY

Sommaire

1. Objet 1
2. Domaine d'application 1
3. Référence(s) et document(s) associé(s) 1
3.1. Références externes 1
3.2. Document(s) associé(s) 1
4. Définitions et abréviations 2
5. Responsabilités et personnes ressources 2
5.1. Responsabilités 2
5.2. Participants à la rédaction 2
6. Contenu 2
7. Contrôle et enregistrement 3
8. Liste de diffusion 3

1. Objet

Ce mode opératoire décrit les modalités de réétiquetage des préparations de bortezomib, rituximab et azacitidine préparées à l'avance et non administrées au patient pour lequel elles ont été préparées. Seules les préparations restées stockées dans le service pharmacie sont concernées ; les préparations retournées du service d'hématologie sont détruites conformément aux Bonnes Pratiques de Préparation.

2. Domaine d'application

Ce mode opératoire s'applique aux préparations de bortezomib, rituximab et azacitidine destinées aux patients de l'hospitalisation de jour des services d'hématologie de Brabois Adultes.

3. Référence(s) et document(s) associé(s)

3.1. Références externes

- International Society of Oncology Pharmacy Practitioners ISOPP Standards of Practice – Self handling of cytotoxics J Oncol Pharm Pract 2007, Suppl 13 : 1-81
  Chapitre 4 p 78 : "Procedure for re-use of drugs"

3.2. Document(s) associé(s)

Formulaire : « Liste des préparations standardisées à recycler en stock »
Justification standardisation : « Modification de l'organisation de la production pharmaceutique de certains anticancéreux dans le but de diminuer le temps d'attente des patients en hospitalisation de jour »

4. Définitions et abréviations

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
UCPC : Unité Centralisée de Préparation des Cytotoxiques
PPH : Préparateur en Pharmacie Hospitalière

5. Responsabilités et personnes ressources

5.1. Responsabilités

Le pharmacien responsable de l'UCPC est le garant du respect de ce mode opératoire au sein de la PUI de Brabois.
Le pharmacien assistant et le PPH en poste dans l'UCPC sont responsables du réétiquetage des préparations.

5.2. Participants à la rédaction

Jean Vigneron, Pharmacien PH responsable de l'UCPC de la PUI de Brabois
Marie Socha, Pharmacien AHU, Responsable Assurance Qualité du Pôle Pharmacie-Stérilisation

6. Contenu

Le pharmacien
- édite la fiche de fabrication sur CHIMIO
- inscrit sur les 3 étiquettes le numéro d'ordonnancier initial
- prend la préparation à réétiqueter en chambre froide (préparations stockées dans une caisse étiquetée « Mabthera et Velcade HDJ »), ou au congélateur pour l'azacitidine.
- écrit sur la fiche de fabrication :
    - Préparation N° XXXXX réétiquetée le « Date » par « XXXXX »
    - Préparation faite initialement le « Date » pour « Nom du patient »
- colle l'étiquette du nouveau patient sur le bordereau « Liste des préparations standardisées à recycler en stock » et signe
- donne la fiche de fabrication avec la préparation en salle de préparation et prévient par l'interphone que toute autre procédure d'étiquetage ou toute nouvelle préparation doivent être différées durant le réétiquetage de la préparation

Le préparateur
- effectue cette opération dans la zone d'étiquetage.

LA ZONE DOIT ÊTRE VIDE, AUCUNE PREPARATION NE DOIT ÊTRE EN COURS D'ETIQUETAGE ET AUCUN NOUVEL ETIQUETAGE N'AURA LIEU TANT QUE CETTE PROCEDURE N'EST PAS TERMINEE.

- colle l'étiquette dans l'ordonnancier du jour mais n'attribue pas un nouveau numéro d'ordonnancier avec le numéroteur (le numéro d'ordonnancier est déjà sur l'étiquette)
- inscrit à droite de l'étiquette « Préparation faite le XXX et réétiquetée»
- reprend la ligne de la préparation initiale sur l'ordonnancier et note à gauche de l'étiquette « préparation non administrée et réétiquetée le « date » pour « nom du patient »
- procède au réétiquetage : enlève l'étiquette et colle la nouvelle étiquette
- emballe la préparation dans un sachet polyéthylène et soude
- ressort la fiche de fabrication et la préparation.

Le pharmacien
- photocopie la fiche de fabrication et la donne au préparateur responsable des sorties sur le logiciel Pharma pour
    - annuler la dispensation au premier patient
    - la réattribuer au second

- range l'original de la fiche de préparation dans le dossier des préparations réétiquetées

7. Contrôle et enregistrement

La liste des préparations standardisées à recycler en stock est conservée dans la pièce pharmacien de l'UCPC pendant 3 ans.

8. Liste de diffusion

UCPC Brabois :

- Pharmacien chef de service
- Pharmacien responsable UCPC
- Pharmacien assistant UCPC
- PPH UCPC

Annexe 4

CHU NANCY www.chu-nancy.fr	Document à valeur institutionnelle **Analyse de risque concernant les préparations à l'avance de bortezomib , rituximab et azacitidine**	**PHAR4333-DVI-0002**
		Version 2
		Applicable le : 08/07/2012

Rédaction	Vérification	Approbation
Marie SOCHA	Jean VIGNERON	Pierre FEUGIER, Isabelle MAY

PREALABLE :

- D'un point de vue physico-chimique, la préparation à l'avance est réalisée dans la mesure où nous disposons d'études de stabilité pertinentes permettant d'assurer une conservation étendue par rapport aux spécifications des fournisseurs qui sont toujours minimales.
- D'un point de vue microbiologique, nous réalisons depuis plusieurs années et chaque jour des préparations test qui simulent les préparations de cytotoxiques, 4 types de préparations à base de milieu de culture sont réalisées alternativement soit 250 préparations test par an mélangées à la production ceci en accord avec les spécifications des BPP page 56 paragraphe 6.7 « *La validation des procédés de préparation aseptique comprend une simulation du procédé à l'aide d'un milieu de culture. L'essai de simulation se rapproche le plus possible des procédés de préparation aseptique et en comprend toutes les étapes. Cette simulation est répétée après toute modification importante de l'équipement et du procédé.* »
En dehors de ces préparations quotidiennes, nous effectuons des simulations en série d'une vingtaine de préparations un après midi par mois afin de rapprocher des conditions de la production quotidienne. Toutes ces préparations de simulation sont stériles

CONTEXTE

La situation initiale :

- Le rituximab (mabthera®) est préparé de façon magistrale. La dose est ajustée à la posologie de 375 mg/m2. La préparation n'est réalisée qu'après la demande sur CHIMIO et l'infirmière attend d'avoir la poche pour commencer la prémédication. Ce mode de fonctionnement entraîne une attente plus ou moins importante du patient avant la mise à disposition de son traitement (délai pouvant aller jusqu'à plusieurs heures et pas en adéquation avec le principe d'hospitalisation de jour)
- Concernant le bortezomib, les infirmières téléphonent quand le patient est arrivé pour confirmer la préparation avec comme conséquence un délai d'attente plus ou moins important surtout le lundi ou les hospitalisations de jour d'hépato-gastro-entérologie sont nombreux et s'intercalent avec les patients d'hématologie.
- La suspension injectable d'azacitidine est très instable. Le laboratoire indique une stabilité de 45 minutes à température ambiante et de 8 heures au réfrigérateur. Actuellement, en semaine, dès que les seringues sont préparées, elles sont placées dans un contenant réfrigéré et partent périodiquement dans le service. Les délais d'attente peuvent toutefois être conséquents.

Proposition de changement :

- Adapter le concept de « Dose-banding », concept développé au Royaume-Uni. Le concept consiste, pour un médicament dont la stabilité est prouvée sur une durée suffisante (quelques semaines) à préparer à l'avance, en grandes séries et à doses standardisées. La dose délivrée au patient ne sera plus celle calculée à partir de la surface corporelle mais une dose approchée à une valeur contenue dans la fourchette 95-105%.
- Nous gardons le concept de préparation à l'avance et à doses standardisées mais nous l'adaptons à la préparation magistrale. Afin que cette pratique n'engendre pas de perte financière, la stabilité des préparations réalisée à l'avance a été démontrée et en cas de non-administration de la préparation, la standardisation des doses permet une possible réattribution de la préparation à un autre patient, dans la limite de durée de stabilité de celle-ci.Le prescripteur reçoit les résultats du laboratoire de biologie 2 jours avant la cure du patient, prescrit sur CHIMIO permettant ainsi la préparation à l'avance. Pour les perfusions de rituximab, le patient peut prendre sa prémédication à domicile afin de diminuer son temps de présence à l'hôpital.

Les avantages :

- Moins d'attente pour le patient (disponibilité immédiate)
- Pas de cures de R-CHOP ou R-CHOP Cardioxane qui terminent la nuit en secteur
- Plus de temps disponible dans la matinée pour la réalisation des autres préparations

DEMARCHE :

La démarche appliquée est la suivante :

- Lister les étapes où le risque d'erreur liée au fait que les préparations sont faites à l'avance existe
- Lister les causes potentielles de ces erreurs
- Lister les mesures préventives effectives
- Appliquer la même démarche sur les risques liés à la procédure de réattribution des préparations

Remarque : un plan de gestion des risques liés au circuit « classique » des chimiothérapies est actuellement en vigueur et complète cette analyse de risque particulière.

<u>Références :</u>

- Stabilité d'un anticorps monoclonal après reconstitution : le rituximab. E. Jaccoulet, S. Guirao, K. Morand, A. Astier1, M. Paul. Congrès SFPO, Cannes, France, Octobre 2009.

- Physicochemical and biological stability of diluted rituximab solutions stored 6 months at 4°C. Paul M, Vieillard V, Jaccoulet E, Astier A. ECCO Congress, Stockholm, Sweden, September 2011

- André P, Cisternino S, Chiadmi F, Toledano A, Schlatter J, Fain O, Fontan JE. Stability of bortezomib 1 mg/ml solution in plastic syringe and glass vial.

Ann Pharmacotherapy 2005 ; 39: 1462-1466.

- Friess D, Nguyen HC, Lipp HP.
HPLC-stabilitätuntersuchungen zu rekonstituierten Bortezomib-Lösungen.
Krankenhauspharmazie 2005 ; 26, 6: 206-210.

- Walker SE, Milliken D, Law S.
Stability of Bortezomib Reconstituted with 0.9% Sodium Chloride at 4°C and Room Temperature (23°C) Can J Hosp Pharm 2008 ; 61, 1: 14-20.

- Perissutti M, Vigneron J, Zenier H, May I, Demoré B.
Etude de la stabilité d'une solution de bortezomib à 1 mg/mL conditionnée en seringue de polypropylène. Congrès SFPO Mandelieu, France octobre 2011

Risques liés au fait que les préparations sont réalisées de façon standardisées à l'avance

Etape	Risque potentiel	F	S	Score total	Actions préventives
Prescription	Surdosage du à dose-banding Sous dosage du à dose-banding	1 1	1 1	1 1	Dose délivrée pour chaque molécule : - **Rituximab** • Dose à **600 mg** pour prescription entre 570 et 630 mg (écart max = 5%) • Dose à **660 mg** pour prescription entre 631 et 690 mg (écart max = 4,76%) • Dose à **720 mg** pour prescription entre 691 et 750 mg (écart max = 4,16%) • Dose à **780 mg** pour prescription entre 751 et 810 mg (écart max = 3,86 %) • Dose à **840 mg** pour prescription entre 811 et 871 mg (écart max = 3,69 %) • Quelques dosages ne rentreront pas dans cette liste : des perfusions à faible dose (doses réparties sur 2 jours) ou à des posologies à 500 mg/m2 donc entre 900 et 1100 mg - **Bortezomib** • Dose à **1,6 mg** pour prescription entre 1,5 et 1,7 mg (écart max = 6,25%) • Dose à **1,8 mg** pour prescription entre 1,7 et 1,9 mg (écart max = 5,55%) • Dose à **2 mg** pour prescription entre 1,9 et 2,1 mg (écart max = 5%) • Dose à **2,2 mg** pour prescription entre 2,1 et 2,3 mg (écart max = 4,54%) • Dose à **2,4 mg** pour prescription entre 2,3 et 2,5 mg (écart max = 4,16%) • Dose à **2,6 mg** pour prescription entre 2,5 et 2,7 mg (écart max = 3,85%) - **Azacitidine** • Dose à **50 mg** pour prescription entre 47,5 et 52,5 mg (écart max = 5%) • Dose à **55 mg** pour prescription entre 52,5 et 57,5 mg (écart max = 4,54%) • Dose à **60 mg** pour prescription entre 57,5et 62,5 mg (écart max = 4,16%) • Dose à **65 mg** pour prescription entre 62,5 et 67,5 mg (écart max = 3,84%) • Dose à **70 mg** pour prescription entre 67,5 et 72,5 mg (écart max = 3,57%) • Dose à **75 mg** pour prescription entre 72,5 et 77,5 mg (écart max = 3,33%)
	Cure annulée, préparation non administrée, dose modifiée	2	1	2	Etude de stabilité permettant de conserver la préparation durant un temps déterminé : - Rituximab : 3 mois - Bortezomib : 35 jours - Azacitidine : 8 jours
T	Contamination	1	3	3	Formation systématique spécifique de tous les personnels manipulant dans

Etape	Risque potentiel	F	S	Score total	Actions préventives
	bactériologique de la préparation				l'UCPC. Réalisation de prélèvements microbiologiques quotidiens (air-surface). Procédures d'entretien et d'approvisionnement spécifiques. Réalisations de préparations test
	Préparation instable	1	2	2	- **Rituximab** : Stabilité de la poche démontrée sur 3 mois puis sur 6 mois - **Bortezomib** : Stabilité démontrée à 1mg/mL dans NaCl 0,9% pendant 35 jours - **Azacitidine** : stabilité après congélation permettant une conservation à -20°C pendant 8 jours avec une décongélation pendant 45 minutes à température ambiante.
	Confusion avec d'autres préparations	1	2	2	Préparations identifiées aux nom et prénom du patient, unité de soins et date d'administration prévue Stockage des préparations de rituximab et bortezomib réalisées à l'avance dans une caisse identifiée en chambre froide « Mabthera et Velcade, HDJ » Stockage des préparations d'azacitidine réalisées à l'avance au congélateur
Transport	Préparation Instable	1	2	2	- **Azacitidine** : Les seringues sont décongelées à température ambiante pendant 45 minutes puis mises en contenant réfrigéré et envoyées dans le service vers 9 h 30 avec une péremption de 8 heures.

Risques liés au fait que les préparations sont réattribuées

Etape	Risque potentiel	F	S	Score total	Actions préventives
Fiche de Fabrication	Erreur de rédaction de la fiche	1	2	2	Edition de la fiche de fabrication destinée à la préparation réattribuée sur le logiciel CHIMIO avec contrôle par une personne habilitée.
Manipulation	Erreur d'étiquetage	1	2	2	Mode opératoire de réétiquetage précisant l'arrêt de toute autre procédure d'étiquetage lors du réétiquetage de la préparation et précisant qu'il faut enlever l'étiquette d'origine Enregistrement permettant une traçabilité de la réattribution des préparations

Annexe 5

CHU NANCY www.chu-nancy.fr	Document à valeur institutionnelle **Analyse de risque concernant les préparations à l'avance de cyclophosphamide et bevacizumab**	
		Applicable le :
Rédaction	**Vérification**	**Approbation**

PREALABLE :

- D'un point de vue physico-chimique, la préparation à l'avance est réalisée dans la mesure où nous disposons d'études de stabilité pertinentes permettant d'assurer une conservation étendue par rapport aux spécifications des fournisseurs qui sont toujours minimales.
- D'un point de vue microbiologique, nous réalisons depuis plusieurs années et chaque jour des préparations test qui simulent les préparations de cytotoxiques, 4 types de préparations à base de milieu de culture sont réalisées alternativement soit 250 préparations test par an mélangées à la production ceci en accord avec les spécifications des BPP page 56 paragraphe 6.7 « *La validation des procédés de préparation aseptique comprend une simulation du procédé à l'aide d'un milieu de culture. L'essai de simulation se rapproche le plus possible des procédés de préparation aseptique et en comprend toutes les étapes. Cette simulation est répétée après toute modification importante de l'équipement et du procédé.* »

En dehors de ces préparations quotidiennes, nous effectuons des simulations en série d'une vingtaine de préparations un après midi par mois afin de rapprocher des conditions de la production quotidienne. Toutes ces préparations de simulation sont stériles

CONTEXTE :

La situation initiale :

- Le cyclophosphamide (Endoxan®) et le bevacizumab (Avastin®) sont préparés de façon magistrale. La préparation n'est réalisée qu'après la demande sur CHIMIO et l'infirmière attend d'avoir la poche pour commencer la prémédication. Ce mode de fonctionnement entraîne une attente plus ou moins importante du patient avant la mise à disposition de son traitement (délai pouvant aller jusqu'à plusieurs heures et pas en adéquation avec le principe d'hospitalisation de jour)
- Les perfusions de cytotoxiques étaient fabriquées par l'UCPC de la PUI de l'Hôpital Central jusqu'en juin 2014. L'activité a été transférée sur la PUI des Hôpitaux de Brabois Adultes. Au temps d'acheminement des perfusions dans le service, il faudra désormais rajouter le délai de livraison sur l'Hôpital Central, distant d'environ 8 kilomètres des Hôpitaux de Brabois.

Proposition de changement :

- Adapter le concept de « Dose-banding », concept développé au Royaume-Uni. Le concept consiste, pour un médicament dont la stabilité est prouvée sur une durée suffisante (quelques semaines) à préparer à l'avance, en grandes séries et à doses standardisées. La dose délivrée au patient ne sera plus celle calculée à partir de la surface corporelle mais une dose approchée à une valeur contenue dans la fourchette 95-105%.
- Nous gardons le concept de préparation à l'avance et à doses standardisées mais nous l'adaptons à la préparation magistrale. Afin que cette pratique n'engendre pas de perte financière, la stabilité des préparations réalisée à l'avance a été démontrée et en cas de non-administration de la préparation, la standardisation des doses permet une possible réattribution de la préparation à un autre patient, dans la limite de durée de stabilité de celle-ci.

Le prescripteur reçoit les résultats du laboratoire de biologie 2 jours avant la cure du patient, prescrit sur CHIMIO permettant ainsi la préparation à l'avance.

Les avantages :

- Moins d'attente pour le patient (disponibilité immédiate)
- Plus de temps disponible dans la matinée pour la réalisation des autres préparations

DEMARCHE :

La démarche appliquée est la suivante :

- Lister les étapes où le risque d'erreur liée au fait que les préparations sont faites à l'avance existe
- Lister les causes potentielles de ces erreurs
- Lister les mesures préventives effectives
- Appliquer la même démarche sur les risques liés à la procédure de réattribution des préparations

Remarque : un plan de gestion des risques liés au circuit « classique » des chimiothérapies est actuellement en vigueur et complète cette analyse de risque particulière.

Références :

- Stabilité de solutions diluées de bevacizumab en fonction de la température.
Morand K, Paul M, Lahlou A et al.
Congrès de la SFPO. 2009.

- Dossier Technique Freeflex.
Fresenius Kabi.
2003. http://www.stabilis.org

- Etude de stabilité des médicaments en Ecoflac®.
Laboratoire B Braun.
2001. http://www.stabilis.org

Risques liés au fait que les préparations sont réalisées de façon standardisée à l'avance

Etape	Risque potentiel	F	S	Score total	Actions préventives
Prescription	Surdosage du à dose-banding	1	1	1	Dose délivrée pour chaque molécule : - **Cyclophosphamide** • Dose à **1000 mg** pour prescription entre 976 et 1050 mg (écart max = 4,8%) • Dose à **1100 mg** pour prescription entre 1051 et 1150 mg (écart max = 4,5%) • Dose à **1200 mg** pour prescription entre 1151 et 1250 mg (écart max = 4,1%) • Dose à **1300 mg** pour prescription entre 1251 et 1350 mg (écart max = 3,8 %) • Dose à **1400 mg** pour prescription entre 1351 et 1450 mg (écart max = 3,5 %) • Dose à **1500 mg** pour prescription entre 1451 et 1550 mg (écart max = 3,3%) • Quelques dosages ne rentreront pas dans cette liste : des perfusions à faible dose donc entre 500 et 975 mg - **Bevacizumab** • Dose à **600 mg** pour prescription entre 550 et 650 mg (écart max = 8,3%) • Dose à **700 mg** pour prescription entre 651 et 750 mg (écart max = 7%) • Dose à **800 mg** pour prescription entre 751 et 850 mg (écart max = 6,1%) • Dose à **900 mg** pour prescription entre 851 et 950 mg (écart max = 5,4%) • Dose à **1000 mg** pour prescription entre 951 et 1050 mg (écart max = 4,9%)
	Sous dosage du à dose-banding	1	1	1	
	Cure annulée, préparation non administrée, dose modifiée	2	1	2	Etude de stabilité permettant de conserver la préparation durant un temps déterminé : - Cyclophosphamide : 28 jours - Bevacizumab : 90 jours
T	Contamination	1	3	3	Formation systématique spécifique de tous les personnels manipulant dans

Etape	Risque potentiel	F	S	Score total	Actions préventives
	bactériologique de la préparation				l'UCPC. Réalisation de prélèvements microbiologiques quotidiens (air-surface). Procédures d'entretien et d'approvisionnement spécifiques. Réalisations de préparations test
	Préparation instable	1	2	2	- **Cyclophosphamide** : Stabilité de la poche démontrée sur 28 jours entre 2 et 8°C - **Bevacizumab** : Stabilité démontrée pendant 90 jours à 4 et 22°C
	Confusion avec d'autres préparations	1	2	2	Préparations identifiées aux nom et prénom du patient, unité de soins et date d'administration prévue Stockage des préparations de cyclophosphamide et bevacizumab réalisées à l'avance dans une caisse identifiée en chambre froide « Endoxan et Avastin, Neurologie »

Risques liées au fait que les préparations sont réattribuées

Etape	Risque potentiel	F	S	Score total	Actions préventives
Fiche de fabrication	Erreur de rédaction de la fiche	1	2	2	Edition de la fiche de fabrication destinée à la préparation réattribuée sur le logiciel CHIMIO avec contrôle par une personne habilitée.
Manipulation	Erreur d'étiquetage	1	2	2	Mode opératoire de réétiquetage précisant l'arrêt de toute autre procédure d'étiquetage lors du réétiquetage de la préparation et précisant qu'il faut enlever l'étiquette d'origine Enregistrement permettant une traçabilité de la réattribution des préparations

FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE DE LORRAINE

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 08 octobre 2014

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : LOBODA Caroline

Sujet : Standardisation des doses de chimiothérapie : enquête européenne et extension du concept aux services d'Hépato-GastroEntérologie, de Neurologie et de Pneumologie du CHU de Nancy.

Jury :

Président : Pr Jean Louis MERLIN, PU-PH
Directeurs : Dr Jean VIGNERON, PH
Dr Béatrice DEMORE, MCU-PH
Juges : Dr Jean Michel LESTREIT, PH
De Jean Baptiste REY, MCU-Pharmacien Hospitalier

Vu,

Nancy, le 02/09/14

Le Président du Jury

Pr Jean Louis MERLIN

Nancy, le 02/09/14

Les Directeurs de Thèse

Dr Jean VIGNERON

Dr Béatrice DEMORE

Vu et approuvé,

Nancy, le 09.09.2014

Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,

UNIVERSITE DE LORRAINE
FACULTE DE PHARMACIE

Francine PAULUS

Francine KEDZIEREWICZ
Vice-doyen

Vu,

Nancy, le 19 SEP. 2014

Le Président de l'Université de Lorraine,

Pour le Président et par délégation
Le Vice-Président

Université de Lorraine
Le Président

Martial DELIGNON

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6644

N° d'identification :

TITRE

Standardisation des doses d'anticancéreux : enquête européenne et extension du concept aux services d'Hépato-Gastroentérologie, de Pneumologie et de Neurologie du CHU de Nancy

Thèse soutenue le 08 octobre 2014

Par Caroline LOBODA

RESUME :

Le concept anglo-saxon du Dose Banding (DB), ou standardisation des doses d'anticancéreux est un procédé qui permet entre autres de diminuer le temps d'attente des patients en Hospitalisation de Jour (HDJ), où leur est administrée leur cure de chimiothérapie.

La première partie de ce travail concerne une enquête sur la pratique du DB dans les hôpitaux européens et les modalités d'application de ce concept. Sur les 51 réponses reçues, 6 établissements utilisent le DB (2 en Angleterre, 2 aux Pays Bas, 1 en Allemagne et 1 en France) et standardisent diverses molécules (anthracyclines, cyclophosphamide, anticorps monoclonaux, …) avec un écart allant jusqu'à 10% entre la dose calculée et la dose standardisée.

Le CHU de Nancy standardise la production de 4 anticancéreux prescrits en Hématologie depuis 2011 (rituximab, bortezomib, azacitidine et vincristine). La fusion des unités des 3 sites de production va entraîner une augmentation de l'activité. Afin de limiter l'impact sur le temps d'attente des patients en HDJ, le second objectif de ce travail était d'étendre le DB à d'autres molécules prescrites dans d'autres services de soins.

Une première analyse des quantités fabriquées par les différentes unités du CHU a permis de sélectionner 13 molécules dont la production est suffisante pour envisager une standardisation : 5-Fluorouracile (5-FU), bevacizumab, carboplatine, cyclophosphamide, cytarabine, doxorubicine, fotemustine, gemcitabine, irinotecan, méthotrexate, natalizumab et oxaliplatine. Les données de stabilité de chacune de ces molécules ont ensuite écarté la mise en place du DB pour 2 d'entre elles (natalizumab et fotemustine). Dans un troisième temps, une analyse des différents dosages fabriqués a permis d'affiner la sélection et de déterminer les 7 molécules pour lesquelles nous avons établi un schéma de DB.

La standardisation se fera de manière progressive dans les différentes unités de soins : cyclophosphamide et bevacizumab en Neurologie, puis 5-FU, oxaliplatine et irinotecan en Hépato-Gastroentérologie (HGE) et enfin carboplatine et gemcitabine en Pneumologie et en HGE. L'une des perspectives d'évolution envisagée est l'automatisation de la production.

MOTS CLES :

Anticancéreux, Standardisation, Dose-Banding, Calcul des doses

Co-Directeurs de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Dr Jean VIGNERON	Pharmacie Brabois Adultes, CHU de Nancy	**Travail expérimental** **Thème médicaments**
Dr Béatrice DEMORE	Laboratoire de Pharmacie Clinique, Faculté de Pharmacie de Nancy	