UNIVERSITÉ DE LORRAINE

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
2016

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 22 avril 2016, sur un sujet dédié à :

AUTOMATISATION DE LA PRODUCTION ANTICIPEE DE DOSES STANDARDISEES D'ANTICANCEREUX AU CHR METZ-THIONVILLE : ETUDE PILOTE SUR LES DIFFUSEURS DE 5-FLUOROURACILE ET LES POCHES D'OXALIPLATINE ET COMPARAISON DE DEUX POMPES SEMI-AUTOMATIQUES.

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Mathilde HUMBERT

née le 16 mai 1992

Membres du Jury

Président :	Pr. Philippe MAINCENT	Professeur des Universités, Université de Lorraine
Juges :	Dr. Alexandra CAMUT	Pharmacien, PH, CHR de Metz-Thionville
	Pr. J-Bernard REGNOUF DE VAINS	Professeur des Universités, Université de Lorraine
	Dr. Véronique NOIREZ	Pharmacien, PH, CHR de Metz-Thionville

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2015-2016

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Béatrice FAIVRE
Directeur des Etudes
Virginie PICHON
Conseil de la Pédagogie
Président, Brigitte LEININGER-MULLER
Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier
Président, Béatrice DEMORE
Commission Prospective Facultaire
Président, Christophe GANTZER
Vice-Président, Jean-Louis MERLIN
Commission de la Recherche
Président, Raphaël DUVAL

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 ENSIC	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus ENSAIA	Raphaël DUVAL
Responsable de la Communication	Marie-Paule SAUDER
Responsable de la Cellule de Formation Continue et individuelle	Béatrice FAIVRE
Responsable de la Commission d'agrément des maîtres de stage	Béatrice FAIVRE
Responsables des échanges internationaux	Bertrand RIHN
Responsable ERASMUS	Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES
Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES
Jeffrey ATKINSON
Jean-Claude BLOCK
Max HENRY
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES
Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Michel JACQUE
Pierre LABRUDE
Lucien LALLOZ
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES
Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

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

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Alain NICOLAS	*80*	*Chimie analytique et Bromatologie*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*
Nathalie THILLY ¤	*81*	*Santé publique et Epidémiologie*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES		
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*	*Eau, Santé, Environnement*
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*
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*
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, Sécurité sanitaire*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Julie LEONHARD	*86/01*	*Droit en Santé*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie environnementale*
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*
Guillaume SAUTREY ¤	*85*	*Chimie analytique*
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*
MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE		
Alexandre HARLE ¤	*82*	*Biologie cellulaire oncologique*
PROFESSEUR AGREGE		
Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

¤ En attente de nomination

**<u>Disciplines du Conseil National des Universités</u> :*

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 :

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

D'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.

De 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,

Monsieur Philippe Maincent, Professeur des Universités en Pharmacie Galénique, Faculté de Pharmacie de Nancy.

Pour m"avoir fait l"honneur de présider le jury de cette thèse,
Pour vos enseignements,

Veuillez trouver ici l"expression de ma profonde gratitude.

A ma Directrice de thèse,

Madame Alexandra Camut, Pharmacien Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Régional de Metz-Thionville.

Pour m"avoir fait l"honneur de diriger cette thèse,
Pour votre implication tout au long de ce travail,
Pour vos conseils, votre disponibilité et votre confiance,
Pour le partage d"expériences sur les secrets d"Excel,

Veuillez trouver ici l"expression de mes remerciements les plus sincères.

A mes juges,

Madame Véronique Noirez, Pharmacien Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Régional de Metz-Thionville.

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury,
Pour m"avoir accueillie en stage hospitalo-universitaire et m"avoir accordé votre confiance pour réaliser ce travail,
Pour vos conseils pertinents et votre rigueur,

Veuillez trouver ici l"expression de ma profonde reconnaissance.

Monsieur Jean-Bernard Regnouf-de-Vains, Professeur des Universités en Chimie Thérapeutique, Faculté de Pharmacie de Nancy.

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury,
Pour vos enseignements,

Veuillez trouver ici l"expression de ma gratitude.

Mes remerciements vont également,

A Stéphanie, Odile, Sophie, Carine, Jean-François, Aline et Elisa, pour les neufs mois passés ensemble, votre bonne humeur, votre soutien et le partage de votre expérience.
A Anne-Sophie pour ton aide, tes conseils et ton écoute.

A Axelle, Delphine, Cécile, Pauline, Mélanie, Sarah, Lise, Claire et Caroline, pour les bons moments passés ensemble sur les bancs de la fac mais surtout en dehors, et pour tous ceux à venir ! Merci de votre amitié et de votre soutien malgré la distance.
A Nicolas, le « pharma-saien », pour ton amitié, et tes conseils qui m"ont aidée en pharma et à l"ensaia.

A mes parents pour votre amour et votre soutien. Merci de m"avoir permis de réaliser toutes ces années d"étude et d"avoir fait de moi ce que je suis aujourd"hui.
A mon frère pour les moments de détente qui ont jalonnés la rédaction de cette thèse.

A toute ma famille pour vos encouragements.

Je dédie plus particulièrement cette thèse
A mes grands-parents

« *Tu me dis, j'oublie.*
Tu m'enseignes, je me souviens.
Tu m'impliques, j'apprends »

Benjamin Franklin

Table des matières

Liste des figures **4**
Liste des tableaux **6**
Liste des abréviations **8**

INTRODUCTION **9**

PREMIÈRE PARTIE : ANTICIPATION DES PRÉPARATIONS ET DOSES STANDARDISÉES **10**

1 LA PRÉPARATION DES ANTICANCÉREUX INJECTABLES AU CHR METZ-THIONVILLE. **11**

2 ENJEUX ET OBJECTIFS DE L'UPCC ET DE L'UCPC **14**

3 LES DOSES STANDARDISÉES : NOTION DE « DOSE BANDING » **15**

3.1 REMISE EN CAUSE DU CALCUL DES DOSES DE CHIMIOTHÉRAPIE 15

3.2 LE PRINCIPE DU « DOSE BANDING » 18

3.3 PERTINENCE DES DOSES STANDARDISÉES 19

3.4 LA PRATIQUE DU « DOSE BANDING » EN FRANCE ET AU CHR 20

3.5 AVANTAGES ET LIMITES DU « DOSE BANDING » 21

4 AUTOMATISATION **22**

DEUXIÈME PARTIE : SÉLECTION DES MOLÉCULES ÉLIGIBLES AU « DOSE BANDING » **24**

1 CONTEXTE ET OBJECTIFS **25**

2 MATÉRIEL ET MÉTHODES **25**

2.1 SÉLECTION DES MOLÉCULES CANDIDATES AU « DOSE BANDING » 25

2.1.1 Critères de choix *25*

2.1.1.1 Consommation et homogénéité des dosages 26

2.1.1.2 Stabilité 27

2.1.1.3 Automatisation, production contraignante, mise à disposition rapide et coût 27

2.1.2 Méthode appliquée *28*

2.2 ELABORATION D"UN SCHÉMA DE « DOSE BANDING » 29

3 RÉSULTATS **30**

3.1 CLASSEMENT DES MOLÉCULES CANDIDATES AU « DOSE BANDING » : CHOIX DE DEUX CANDIDATS. 30

3.1.1 Consommation et homogénéité des dosages *30*

3.1.2 Stabilité *32*

3.1.3 Production contraignante, mise à disposition rapide et coût *33*
3.2 CHOIX DE DEUX CANDIDATS 33
3.3 PRÉSENTATION DES PRÉPARATIONS RETENUES 34
3.3.1 Le 5-fluorouracile et les diffuseurs *34*
3.3.1.1 Le 5-fluorouracile 34
3.3.1.2 Les diffuseurs de 5FU : Etude de l"impact du stockage sur l"écoulement des diffuseurs 35
3.3.2 L'oxaliplatine et les poches *37*
3.4 PROPOSITION DE SCHÉMAS DE « DOSE BANDING » 38
3.4.1 Diffuseurs de 5-fluorouracile *38*
3.4.2 Poches d'oxaliplatine *40*
3.5 CRÉATION D"OUTILS EXCEL® D"AIDE À L"ANALYSE DES DOSES STANDARDISÉES 41
3.5.1 Outil d'analyse des doses de chimiothérapies : « ADoC » *41*
3.5.2 Outil d'analyse des doses standardisées : « ADost » *42*
3.5.3 Outils d'aide à la détermination de la taille des lots : « Detal » *44*
4 DISCUSSION ET CONCLUSION 45

TROISIÈME PARTIE : RÉALISATION DES SÉRIES : COMPARAISON DE DEUX AUTOMATES DE PRODUCTION 47

1 CONTEXTE ET OBJECTIFS 48
2 MATÉRIEL ET MÉTHODES 48
2.1 MATÉRIEL 48
2.1.1 Matériel de production *48*
2.1.2 Pompe medOC et accessoires *49*
2.1.3 Pompe Repeater et accessoires *51*
2.1.4 Appareillage d'analyse *52*
2.1.4.1 Multispec® 52
2.1.4.2 Balance 52
2.2 MÉTHODES APPLIQUÉES 53
2.2.1 Qualification des automates *53*
2.2.1.1 Justesse des volumes de remplissage 53
2.2.1.2 Étanchéité du montage 53
2.2.1.3 Asepsie de la méthode 54
2.2.2 Validation des procédés de fabrication *55*
2.2.2.1 Diffuseurs de 5FU 55
2.2.2.2 Poches d"oxaliplatine 58
2.2.3 Evaluation des pompes medOC et Repeater *61*

2.2.3.1 Comparaison des temps de manipulation.....61
2.2.3.2 Evaluation technique.....61
2.2.3.3 Evaluation économique.....61

3 RÉSULTATS 62

3.1 QUALIFICATION DES AUTOMATES 62

3.1.1 Justesse des volumes de remplissage.....62

3.1.2 Etanchéité du montage.....63

3.1.3 Asepsie de la méthode.....65

3.2 VALIDATION DES PROCÉDÉS DE FABRICATION 66

3.2.1 Diffuseurs de 5FU.....66

3.2.2 Poches d'oxaliplatine 67

3.3 EVALUATION DES POMPES MEDOC ET REPEATER. 68

3.3.1 Comparaison des temps de manipulation.....68

3.3.2 Evaluation technique 69

3.3.2.1 Grille d'évaluation 69

3.3.2.2 Avis des opérateurs concernés 75

3.3.3 Evaluation économique.....75

4 DISCUSSION, CONCLUSION 78

QUATRIÈME PARTIE : DISCUSSION GÉNÉRALE & CONCLUSION.....83

Bibliographie 88

Liste des annexes.....95

Liste des figures

Figure 1 : Consommation d'anticancéreux par les services des hôpitaux de Mercy et Bel-Air. 11

Figure 2 : Nombre annuel de préparations injectables d'anticancéreux réalisées au CHR de 2010 à 2014. 13

Figure 3 : Paramètres influençant l"exposition systémique à une molécule donnée (d"après [19]). 17

Figure 4 : Principe de standardisation des doses selon la méthode du « dose banding » basée sur l"arrondi de la surface corporelle (SC) à une surface corporelle standard. 18

Figure 5 : Principe de standardisation des doses selon la méthode du « dose banding » basée sur l'arrondi de la dose (calculée selon la surface corporelle (SC)) à une dose standardisée. 19

Figure 6 : Modèles de pompes semi-automatiques servant à la préparation des chimiothérapies (d"après [52,53]). 22

Figure 7 : Modèles de robots servant à la préparation des chimiothérapies (d"après [53–56]). 23

Figure 8 : Représentation du nombre de diffuseurs de 5FU et de poches d'oxaliplatine par rapport au nombre total de préparations cytotoxiques réalisés sur le CHR, à Mercy et à Bel-Air en 2014. 34

Figure 9 : Structures du 5-fluorouracile et de l'uracile. 34

Figure 10 : Débit et durée de l'écoulement des diffuseurs en fonction des conditions de stockage (0 jours de stockage J0, 14 jours J14 et 21 jours J21). 36

Figure 11 : Structure de l'oxaliplatine. 37

Figure 12 : Fréquence de préparation des doses de 5FU en diffuseurs sur l"année 2014 au CHR. 38

Figure 13 : Fréquence de préparation des doses d'oxaliplatine sur l'année 2014 au CHR. ... 40

Figure 14 : Présentation des résultats de l'extraction de l'ordonnancier annuel dans le fichier Excel « ADoC ». 42

Figure 15 : Feuille récapitulative de l'outil Excel « ADost ». 43

Figure 16 : Feuille de l"outil Excel « Adost » correspondant aux données extraites à partir de l'ordonnancier de la semaine 9. 44

Figure 17 : Feuille de calcul du fichier Excel « Detal ». 44

Figure 18 : Modules de la pompe semi-automatique medOC. 50

Figure 19 : Schéma simplifié du principe de fonctionnement de la pompe medOC (vue de coté). 50

Figure 20 : Pompe semi-automatique Repeater (vue de face et vue du dessus). 51

Figure 21 : Schéma simplifié du principe de fonctionnement de la pompe Repeater. 52

Figure 22 : Schéma du montage de la préparation de diffuseurs en série avec la pompe medOC. 56

Figure 23 : Schéma du montage pour la préparation de diffuseurs en série avec la pompe Repeater. 57

Figure 24 : Schéma du montage pour la préparation de poches en série avec la pompe medOC. 59

Figure 25 : Schéma du montage pour la préparation de poches en série avec la pompe Repeater. 60

Figure 26 : Photos montrant les traces de fluorescéine observées par détection ultra-violet lors des tests d"étanchéité..... 64

Figure 27 : Temps de réalisation de séries de dix unités de diffuseurs de 5-fluorouracile et de poches d'oxaliplatine. 68

Figure 28 : Coûts de revient (€ TTC), en termes de consommables et personnel, des séries de dix diffuseurs ou dix poches réalisées avec la pompe medOC ou Repeater..... 76

Figure 29 : Tarifs hors taxes (HT) des deux pompes semi-automatiques : medOC et Repeater (tarifs 2015/2016)..... 77

Liste des tableaux

Tableau I : Formules de calcul de la surface corporelle (SC) appliquées à trois types de patients de morphologies différentes (d"après [16]). 16

Tableau II : Récapitulatif des critères favorables et des critères d'exclusion pour la mise en œuvre du « dose banding » (d"après [47]). 26

Tableau III : Critères et scores utilisés pour déterminer les molécules éligibles au « dose banding ». 29

Tableau IV : Préparations réalisées en 2014 par les hôpitaux de Mercy et Bel-Air. 31

Tableau V : Stabilité après dilution des 12 molécules retenues (d"après [59]). 32

Tableau VI : Critères secondaires appliqués aux 8 molécules retenues. 33

Tableau VII : Schéma de « dose banding » des diffuseurs de 5FU et estimation de la production annuelle (2014). 39

Tableau VIII : Consommations hebdomadaire et quotidienne théoriques des doses standardisées de diffuseurs de 5FU en 2014 au CHR. 39

Tableau IX : Schéma de « dose banding » des poches d"oxaliplatine et estimation de la production annuelle (2014). 40

Tableau X : Consommations hebdomadaire et quotidienne théoriques des doses standardisées de poches d"oxaliplatine en 2014 au CHR. 41

Tableau XI : Spécifications du contrôle gravimétrique des diffuseurs de 5FU selon la méthode de préparation utilisée. 58

Tableau XII : Spécifications du contrôle gravimétrique des poches d"oxaliplatine. 60

Tableau XIII : Etude de la justesse des volumes délivrés par chaque canal de la pompe medOC. 62

Tableau XIV : Etude de la justesse des volumes délivrés par la pompe Repeater à 3 vitesses différentes. 63

Tableau XV : Observation des traces de fluorescéine reflétant l'étanchéité des montages envisagés avec les pompes medOC et Repeater. 64

Tableau XVI : Résultats obtenus pour la validation microbiologique de la pompe medOC. 65

Tableau XVII : Résultats obtenus pour la validation microbiologique de la pompe Repeater. 65

Tableau XVIII : Résultats des contrôles de trois séries de diffuseurs réalisées avec la pompe medOC. 66

Tableau XIX : Résultats des contrôles de trois séries de diffuseurs réalisées avec la pompe Repeater. 66

Tableau XX : Résultats des contrôles de deux séries de poches d"oxaliplatine réalisées avec la pompe medOC. 67

Tableau XXI : Résultats des contrôles de deux séries de poches d"oxaliplatine réalisées avec la pompe Repeater..... 67

Tableau XXII : Comparaison des caractéristiques générales des pompes medOC 4xx ESP et Repeater. 70

Tableau XXIII : Comparaison des caractéristiques techniques des pompes medOC 4xx ESP et Repeater. 72

Tableau XXIV : Comparaison des schémas de montage des pompes medOC 4xx ESP et Repeater. 74

Liste des abréviations

5-FU	:	5-fluorouracile
ADN	:	Acide désoxyribonucléique
ARN	:	Acide ribonucléique
ANSM	:	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
ARS	:	Agence Régionale de Santé
ASC	:	Aire sous la courbe
BPP	:	Bonnes Pratiques de Préparation
CHR	:	Centre Hospitalier Régional
DB	:	Dose Banding
DS	:	Dose(s) standardisée(s)
ETP	:	Equivalent temps plein
G5 %		Solution de glucose à 5 %
HDJ	:	Hopital de Jour
ICH	:	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IRTF	:	Infrarouge à Transformée de Fourier
NaCl 0,9 %	:	Solution de chlorure de sodium à 0,9 %
MFT	:	Média-fill Test (Test de Répartition Aseptique)
PH	:	Praticien Hospitalier
PPH	:	Préparateur en Pharmacie Hospitalière
PUI	:	Pharmacie à Usage Intérieur
RCP	:	Résumé des Caractéristiques du Produit
SC	:	Surface corporelle
SFPO	:	Société Française de Pharmacie Oncologique
TMS	:	Troubles Musculo-Squelettiques
TRA	:	Test de Répartition Aseptique
UCPC	:	Unité Centralisée de Préparation des Cytotoxiques
UMAC	:	Unité de Médecine Ambulatoire de Chimiothérapie
UPCC	:	Unité de Pharmacie Clinique Cancérologique
UV	:	Ultra-Violet
ZAC	:	Zone à Atmosphère Contrôlée

Introduction

Les pathologies cancéreuses représentent près d'un tiers des causes de décès en France, en première place devant les pathologies cardiovasculaires [1]. En 2015, le nombre de nouveaux cas de cancers était estimé à 385 000 et le nombre de décès liés à cette pathologie était estimé à 150 000. Depuis plusieurs décennies, nous observons une augmentation du taux d'incidence, tous cancers confondus, alors que le taux de mortalité diminue. Cette divergence résulte d'une part de l'augmentation et du vieillissement de la population ainsi que de l'augmentation de l'incidence des cancers de bon pronostic devant ceux de mauvais pronostic, résultant de l'anticipation et de l'amélioration des techniques de diagnostic, et d'autre part des avancées dans la prise en charge des patients [2]. En 2013, 1,128 millions de malades atteints d'un cancer ont été hospitalisés dans des établissements de santé. Par ailleurs cette même année, 292 407 personnes ont été traitées par chimiothérapies ce qui représente plus de 2,2 millions de séances. L'activité de chimiothérapie représente près de 40 % des prises en charge pour cancer dans les établissements de court séjour [3].

Face à cette activité en plein essor, les enjeux des unités de préparation des chimiothérapies sont multiples : améliorer la productivité tout en garantissant la sécurité des malades qui reçoivent le traitement et du personnel qui le prépare et l'administre. Cependant, les contraintes en ressources humaines et en temps associées à l'activité en flux tendu menacent l'équilibre fragile entre la capacité de production et la charge de travail. Dans ce contexte, les unités s'organisent différemment et l'anticipation des préparations apparaît comme un levier intéressant pour l'amélioration du circuit des chimiothérapies. Plus particulièrement les unités instaurent la standardisation des doses et développent en parallèle l'utilisation d'automates pour la préparation des chimiothérapies.

La suite de ce manuscrit fait part de l'étude de développement de l'automatisation des doses standardisées d'anticancéreux, réalisée entre octobre 2014 et juillet 2015, au Centre Hospitalier Régional (CHR) Metz-Thionville. Tout d'abord seront présentés les unités de préparation des chimiothérapies du CHR et les enjeux auxquels elles sont confrontées. L'anticipation des préparations sera illustrée par le concept anglo-saxon de « dose banding » (DB) en soulignant les avantages et les inconvénients d'une telle pratique. La deuxième partie visera à sélectionner les molécules éligibles au DB. Seront alors présentées la méthodologie utilisée et les deux molécules choisies pour l'étude pilote. La troisième partie sera consacrée à la comparaison de deux pompes semi-automatiques : la pompe medOC et la pompe Repeater proposées respectivement par les laboratoires ICU Medical et Baxter. Nous discuterons des avantages et inconvénients de chacune afin de choisir l'automate le plus adapté à nos besoins.

PREMIÈRE PARTIE :

ANTICIPATION DES PRÉPARATIONS ET DOSES STANDARDISÉES

1 La préparation des anticancéreux injectables au CHR Metz-Thionville.

Le CHR Metz-Thionville est un regroupement hospitalier de sept établissements dont deux hôpitaux principaux : l'hôpital Mercy de Metz et l'hôpital Bel-Air de Thionville. Le secteur pharmacotechnie du pôle pharmacie du CHR se compose notamment du secteur des préparations stériles cytotoxiques qui correspond à l'Unité de Pharmacie Clinique Cancérologique (UPCC) de Metz et à l'Unité Centralisée de Préparation des Cytotoxiques (UCPC) de Thionville. D'un hôpital à l'autre les services consommateurs de chimiothérapies ne sont pas les mêmes et cela a un impact sur l'organisation des unités (Figure 1).

- Pour l'UPCC de Mercy, les chimiothérapies sont destinées à :
  - L'Unité de Médecine Ambulatoire de Chimiothérapie (UMAC) qui correspond à l'hôpital de jour (HDJ) et qui regroupe quatre spécialités : oncologie, hématologie, pneumologie et digestif.
  - Les hospitalisations conventionnelles des services d'hématologie, d'oncologie, d'hépato-gastroentérologie, de pneumologie, de l'unité de médecine ambulatoire polyvalente et des services divers.
- Pour l'UCPC de Bel-Air, les chimiothérapies sont consommées par :
  - L'UMAC qui regroupe les spécialités de : oncologie, pneumologie et dermatologie.
  - Les hospitalisations conventionnelles des services d'oncologie, de pneumologie, de dermatologie, et des services divers.

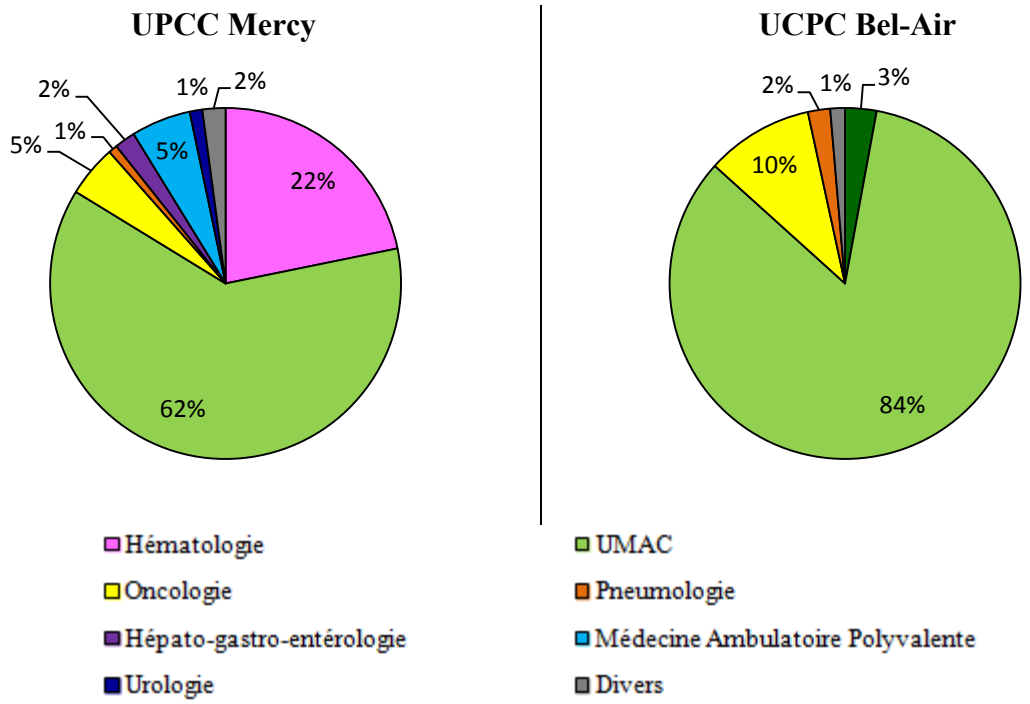


Figure 1 : Consommation d'anticancéreux par les services des hôpitaux de Mercy et Bel-Air.

Depuis la circulaire N° 2005-101 du 22 février 2005 [4] relative à l'organisation des soins en cancérologie, la préparation des médicaments anticancéreux doit être réalisée « dans une unité spécifique avec isolateur ou hotte à flux laminaire sous la responsabilité d'un pharmacien ». Par ailleurs cette activité est soumise aux Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) [5], et plus particulièrement aux chapitres 6 et 7, relatifs respectivement à la préparation « de médicaments stériles » et « de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement ». Ceux-ci stipulent que les médicaments destinés à être injectés au patient sont manipulés dans des conditions aseptiques. Pour assurer cela, les préparations s'effectuent en zone à atmosphère contrôlée (ZAC). La ZAC est une zone constituée de locaux et/ou équipements permettant de garantir les qualités microbiologiques et particulaires de l'environnement. Depuis leur publication au *Journal Officiel* du 21 novembre 2007, les BPP s'appliquent et sont opposables aux pharmacies à usage intérieur (PUI) ; elles détaillent les lignes directrices qui permettent de garantir d'une part la qualité du produit fini et d'autre part sa sécurité vis-à-vis du patient, du personnel et de l'environnement.

Au CHR Metz-Thionville, les chimiothérapies destinées à la voie parentérale sont réalisées à la PUI, au sein de l'UPCC de Metz et de l'UCPC de Thionville. La première unité est équipée de deux isolateurs deux postes (Sieve), le premier consacré à la préparation des cytotoxiques et le second pour la préparation des anticorps monoclonaux, et d'un isolateur quatre postes (Sieve) utilisé en secours lors des opérations de maintenance et pouvant être destiné à la préparation anticipée de doses standardisées (DS). La seconde unité est munie de deux isolateurs deux postes (Sieve). Tous ces isolateurs sont en surpression, pour limiter les risques de contamination des préparations, et placés en ZAC de classe D (ISO 8). Des contrôles réguliers des locaux et des équipements (contrôles microbiologiques, des températures et pressions, particulaires) permettent de garantir la qualité des zones de production. Les deux unités sont sous la responsabilité d'un même pharmacien praticien hospitalier (PH). A Mercy, l'équipe de l'UPCC est composée de deux pharmaciens assistants et cinq préparateurs en pharmacie hospitalière (PPH) (soit 4,8 équivalents temps plein (ETP)). A l'UCPC de Thionville il y a 0,5 ETP pharmacien PH, un pharmacien assistant, et trois PPH. Depuis plusieurs années, le nombre annuel de préparations réalisées par les deux unités croit fortement. En 2014, ce nombre s'élève à 28 449 préparations soit une augmentation de 8 % par rapport à 2013 et de 28 % entre 2010 et 2014 et cela se poursuit en 2015 (Figure 2).

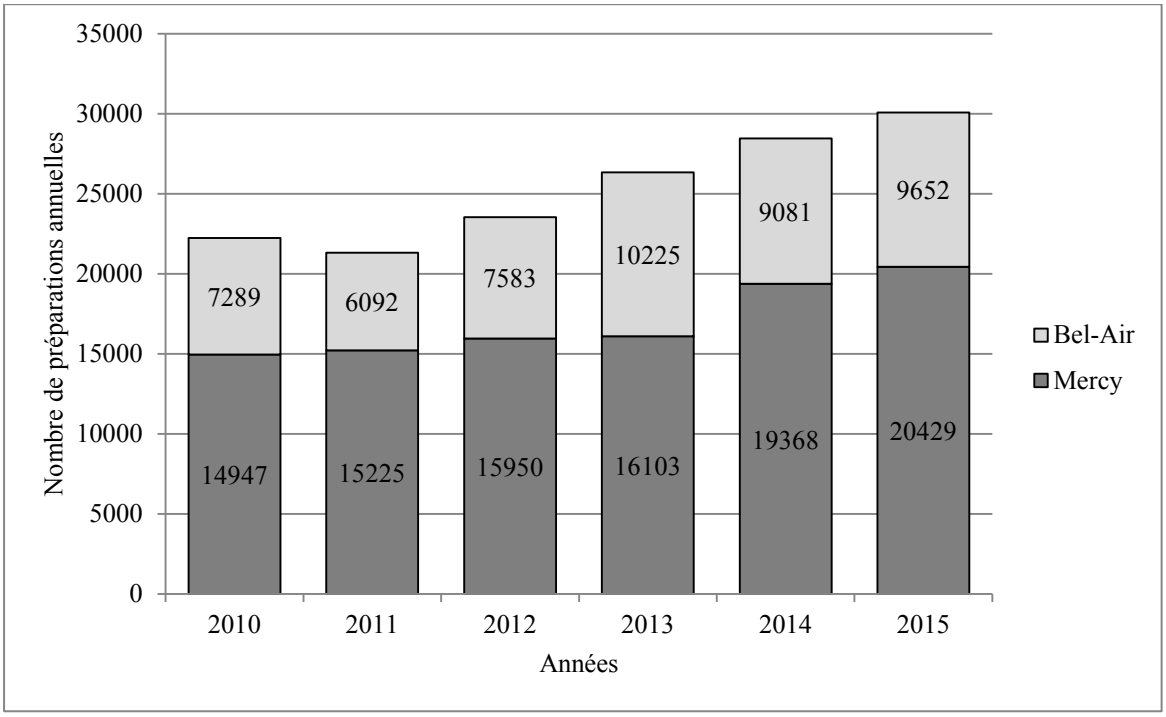


Figure 2 : Nombre annuel de préparations injectables d'anticancéreux réalisées au CHR de 2010 à 2014.

Cette augmentation a pour conséquence d'induire une surcharge de travail pour l'équipe à effectif constant, entrainant ainsi une augmentation du délai de mise à disposition des traitements pour le patient et majorant aussi le risque d'erreur lors des préparations.

Le circuit des chimiothérapies qui se décompose en plusieurs étapes, est totalement informatisé par le logiciel Chimio® (Computer Engineering). Tout d'abord, le patient est inclus dans un protocole par un médecin spécialisé en oncologie ou en hématologie. Chaque protocole est validé par l'équipe médicale et pharmaceutique. Après inclusion, le médecin prescrit la chimiothérapie et définit la dose à administrer ; celle-ci est fonction des caractéristiques physiques (taille, masse) et physiologiques (clairance de la créatinine, résultats biologiques) du patient. Lorsque le « feu vert» du prescripteur est donné, le pharmacien reçoit l'ordonnance qu'il analyse et valide puis lance la fabrication des anticancéreux injectables prescrits. Celle-ci est réalisée par les PPH, sous isolateur, en suivant la fiche de fabrication. La préparation terminée est ensuite contrôlée puis envoyée dans les services en vue d'être administrée au patient par les infirmières. Les prescriptions médicales conditionnent le flux des préparations ; celui-ci n'est pas lisse sur une journée de production mais présente des pics d'activité induisant une charge de travail importante pour l'équipe et pouvant entrainer des temps d'attente non négligeables pour le patient.

2 Enjeux et objectifs de l'UPCC et de l'UCPC

La pratique de la pharmacie oncologique est soumise aux textes réglementaires opposables comme les BPP mais il existe aussi des recommandations de groupes d'experts. Concernant les deux unités de préparations des chimiothérapies, trois axes d'amélioration se dégagent :

- Réduire les délais de dispensation : d'après les recommandations de la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO), en HDJ, le délai d'attente d'un patient entre le « feu vert » et l'administration de la préparation ne doit pas excéder une heure. Actuellement, un contrat a été établi entre la pharmacie et l'UMAC assurant un délai maximal de deux heures entre le « feu vert » et l'arrivée de la préparation dans le service. Plusieurs études ont démontré que l'attente du patient avait un impact sur sa satisfaction et donc sur l'acceptation du traitement [6,7]. Il paraît donc important de diminuer les délais de dispensation des chimiothérapies.
- Améliorer les contrôles sur le produit fini sans retarder la dispensation : dans le circuit des chimiothérapies, l'étape de fabrication est une étape présentant des risques d'erreur. Le contrôle analytique des préparations est donc un moyen de contrôle qui s'impose de plus en plus. L'UPCC est équipée d'un automate d'analyse couplant la spectrophotométrie ultra-violet (UV) / visible et infrarouge à transformée de Fourier (IRTF). Cependant, pour ne pas retarder la dispensation, le contrôle des préparations n'est jusqu'à présent réalisé qu'*a posteriori* de l'administration et ne constitue donc pas un contrôle libératoire.
- Absorber l'essor de l'activité avec les mêmes moyens en personnel.

Dans ce contexte, la préparation anticipée apparaît comme une éventuelle solution pour améliorer le circuit de préparation et de dispensation des chimiothérapies. L'anticipation peut être envisagée de deux façons :

- anticipation des prescriptions par les médecins ou
- anticipation des préparations sans attendre la prescription.

Le projet PROCHE (Programme d'Optimisation des Chimiothérapies), initié dès 2008 par l'hôpital Européen Georges Pompidou, répond à la première approche. Suite à l'inclusion du patient dans un programme d'appels téléphoniques, celui-ci est contacté l'avant-veille de sa cure et transmet à l'infirmière ses résultats d'examens (bilan biologique, masse corporelle) et sa tolérance face au traitement (fièvre, tolérance clinique). L'infirmière retourne le dossier patient au médecin qui donne le « feu vert » la veille permettant au pharmacien de lancer la production anticipée de la chimiothérapie. Le jour de la cure, dès l'arrivée du patient, le traitement est directement acheminé dans le service pour être administré. Les bénéfices d'une telle organisation sont multiples pour le patient (amélioration de la qualité de soins, diminution des délais d'attente), pour le service (augmentation de la rotation des patients, répartition optimisée de l'activité de soins sur la

journée pour le personnel soignant) et pour la pharmacie (lissage de l'activité, possibilité de contrôle avant dispensation) [8].

A plus petite échelle, à l'hôpital Mercy, la mise en place d'un planning partagé entre l'UMAC et l'UPCC permet au pharmacien de mieux gérer l'activité de production et de prioriser les préparations selon l'arrivée des patients.

L'autre possibilité envisageable est l'anticipation des prescriptions sans attendre l'ordonnance. Pour savoir quelles préparations peuvent être anticipées, le logiciel Fabact® a été développé par l'équipe du Dr Bonan. En combinant plusieurs critères tels que le prix, la stabilité chimique, les difficultés de préparation, les volumes de production annuels, l'outil permet de classer les molécules aptes à l'anticipation [9]. Lorsque les préparations réalisées à l'avance correspondent à des dosages fixes, elles peuvent alors être administrées à plusieurs patients : c'est le principe du DB.

3 Les doses standardisées : notion de « dose banding »

3.1 Remise en cause du calcul des doses de chimiothérapie

Les anticancéreux injectables sont des médicaments particuliers qui ne sont pas disponibles prêts à être administrés. En effet, de part leur marge thérapeutique étroite, signifiant que dose thérapeutique et dose toxique sont proches, les doses sont ajustées pour chaque patient au milligramme près.

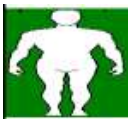
Chez les humains comme chez les animaux de laboratoire (rats, souris, lapins…), plusieurs paramètres physiologiques tels que le volume de distribution et les capacités d'élimination sont corrélés à la surface corporelle (SC) [10,11]. Sur le plan pharmacocinétique, le taux d'exposition des cellules à un médicament est représenté par l'aire sous la courbe (ASC) d'une molécule. Dans le cas des médicaments administrés par voie intraveineuse, l'ASC s'exprime par le rapport entre la dose administrée et la clairance de la molécule [12] :

$$ASC = \frac{Dose}{Clairance}$$

La clairance représente la capacité de l'organisme à éliminer la molécule par unité de temps et est dépendante des fonctions rénale et hépatique. Bien que la SC n'intervienne pas directement dans la formule, elle est prise en compte dans la mesure où elle est corrélée aux capacités d'élimination rénale. Ainsi, les études de Pinkel *et al* (1958) et Freireich *et al* (1966) ont montré que, dans le cas des médicaments anticancéreux, la dose thérapeutique est définie à partir de la SC [13,14]. Depuis ces constats, les posologies des essais précliniques et cliniques sont déterminées en fonction de la SC et ce mode de calcul est conservé après l'autorisation de mise sur le marché pour les prescriptions aux patients.

La SC est dépendante de la masse et de la taille des individus et est estimée à partir d'une formule. La formule la plus communément utilisée est celle de Du Bois et Du Bois [15] mais d'autres formules ont aussi été développées [16] (Tableau I).

Tableau I : Formules de calcul de la surface corporelle (SC) appliquées à trois types de patients de morphologies différentes (d'après [16]).

	Patients			
	Morphologie			
	Taille (m)	1,7	1,4	2,0
	Masse (kg)	75	120	60
Formule utilisée		**SC estimée**		
de DuBois et DuBois	$0{,}007184 * taille(m)^{0{,}725} * masse(kg)^{0{,}425}$	1,86 m²	1,98 m²	1,91 m²
de Gehan et George	$0{,}0235 * taille(cm)^{0{,}42246} * masse(kg)^{0{,}51456}$	1,90 m²	2,23 m²	1,81 m²
de Haycock	$0{,}024265 * taille(cm)^{0{,}3964} * masse\ (kg)^{0{,}5378}$	1,89 m²	2,26 m²	1,79 m²
de Mosteller	$\sqrt{\left[\frac{taille(cm) * masse(kg)}{3600}\right]}$	1,88 m²	2,16 m²	1,82 m²
de Boyd	$0{,}0003207 * taille(cm)^{0{,}3} * masse(g)^{0{,}7285-0{,}0188-\log(masse(g))}$	1,91 m²	2,32 m²	1,77 m²

Ce modèle de calcul des posologies d'anticancéreux en fonction de la SC est de plus en plus remis en question. Tout d'abord, plusieurs sources d'erreur apparaissent dans le calcul de la SC :

- L'erreur liée au choix de la formule : en fonction de la formule choisie, les SC estimées ne sont pas les mêmes (Tableau I) [16–18].
- Les erreurs lors de la prise des mesures : précision de la toise et de la balance, mesures qui ne sont pas forcément effectuées à chaque consultation.

De plus, la variabilité interindividuelle ne peut pas se résumer à la seule expression de la SC (Figure 3). Plusieurs facteurs peuvent influencer la pharmacocinétique d'une molécule donnée : les paramètres physiologiques (âge, sexe, masse, taille…), les paramètres intrinsèques (polymorphisme génétique, comorbidités…) et les paramètres environnementaux (poly-médication, régime alimentaire…) [19]. Les études de Crochow *et al* (1990), Favre *et al* (1996), Baker *et al* (2002), et Felici *et al* (2002) démontrent l'absence de corrélation significative entre la SC du patient et la clairance des molécules

anticancéreuses [20–23]. En d"autres termes, la SC n"est pas un facteur majeur impactant la pharmacocinétique et par conséquent l"efficacité du médicament. La relation entre la SC des patients et la clairance d"une molécule n"a été démontrée que pour quelques molécules : acide docosahexaénoïque, eniluracil / 5-fluorouracile, paclitaxel, docétaxel, temozolomide, troxacitabine [22,24]. Par ailleurs, le rapport entre la SC, la dose de cytotoxique réellement délivrée au niveau tumoral et la toxicité observée reste encore flou [16,25].

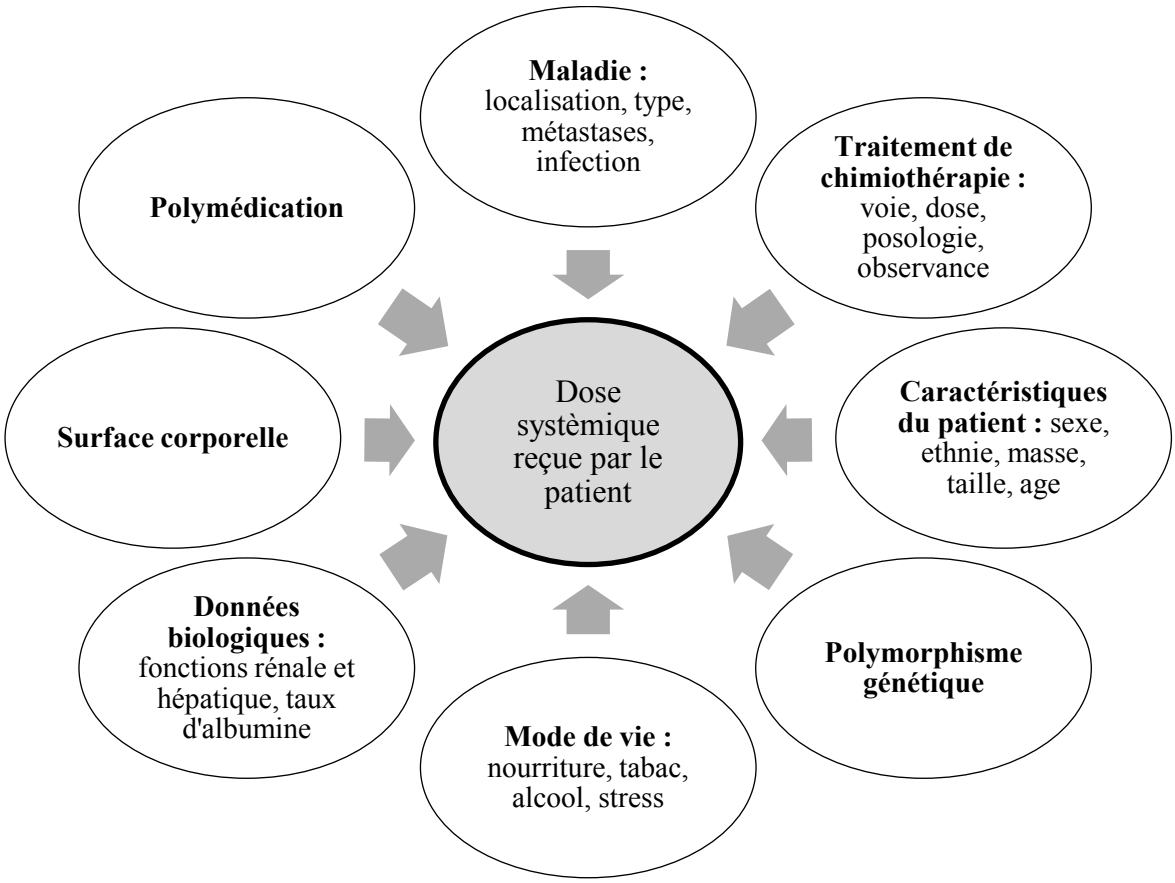


Figure 3 : Paramètres influençant l'exposition systémique à une molécule donnée (d'après [19]).

Face à ces résultats, les auteurs préconisent de trouver d"autres méthodes pour ajuster les doses d"anticancéreux [21,22,26]. Une stratégie essayée et adoptée est l"adaptation de la posologie en fonction du débit de filtration glomérulaire dans le cas du carboplatine [27]. Par la suite, plusieurs stratégies sont suggérées dont celle consistant à prendre en compte le polymorphisme génétique des patients pour adapter la dose d"anticancéreux [19]. Par exemple, certains patients présentent des allèles particuliers des gènes codant des enzymes du métabolisme du 5FU, de la 6-mercaptopurine et de l"irinotecan et ont plus de risque de présenter des effets indésirables graves [28–30]. Ainsi, il serait tout à fait pertinent d"effectuer un génotypage du patient et de rechercher les variations génétiques ayant un impact sur le profil pharmacocinétique ou pharmacodynamique des molécules afin d"adapter leur posologie. Une autre stratégie évoquée est celle du « monitoring thérapeutique » consistant à suivre la concentration de l"anticancéreux dans le sang afin d"adapter les doses à administrer. Dans l"idéal, l"ensemble de ses pratiques devrait être mis en œuvre afin d"ajuster au plus près, pour chaque patient et chaque produit, la dose nécessaire afin

d"assurer l"efficacité du traitement tout en minimisant sa toxicité. Cependant ces stratégies sont pour la plupart en développement, restent coûteuses et n"ont pas encore leur place pour une application en routine.

Face à ces constats, demander une dose précise au milligramme près n"est pas justifiable, c"est pourquoi plusieurs équipes se sont penchées sur l"administration des anticancéreux à DS.

3.2 Le principe du « dose banding »

Le DB est un concept anglo-saxon introduit pour la première fois par Baker et Jones en 1998 puis définit par Plumridge en 2001 [31,32]. Le DB est « un système dans lequel, après accord entre les prescripteurs et les pharmaciens, les doses de cytotoxiques calculées en fonction de la surface corporelle et regroupées en gammes (ou « bands ») définies, sont arrondies vers une DS prédéterminée. La variation maximale de l"ajustement entre la DS et les doses constituant chaque bande est de 5 % ou moins. La DS est administrée au moyen d"une ou plusieurs perfusions ou seringues ». Il s"agit donc d"une standardisation des doses : à chaque gamme correspond une DS et l"écart entre chaque dose de la gamme et la DS ne doit pas excéder 5 %. Les gammes peuvent être construites de deux façons :

- La première méthode consiste à d"abord créer des fourchettes de SC pour lesquelles on calcule la DS correspondante. Par exemple, Baker et Jones [31] ont décidé de fractionner les surfaces corporelles en intervalle de 0,05 m² (1,40 m², 1,45 m², 1,50 m²….) et de calculer une DS à chacun de ces intervalles en prenant en compte l"arrondi (Figure 4).

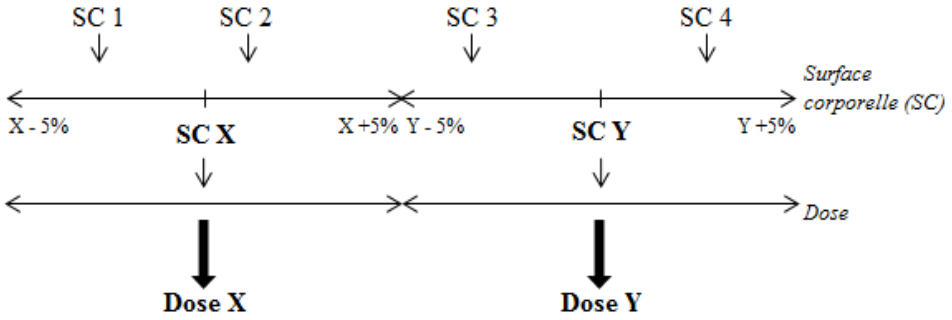


Figure 4 : Principe de standardisation des doses selon la méthode du « dose banding » basée sur l'arrondi de la surface corporelle (SC) à une surface corporelle standard.

- La seconde méthode décrite par Plumridge [32] consiste à créer des fourchettes de dose. La DS correspond à la dose médiane de l"intervalle qui s"étend de X -5% X à X +5% X. Les doses calculées appartenant à cet intervalle sont arrondies à la dose X (Figure 5).

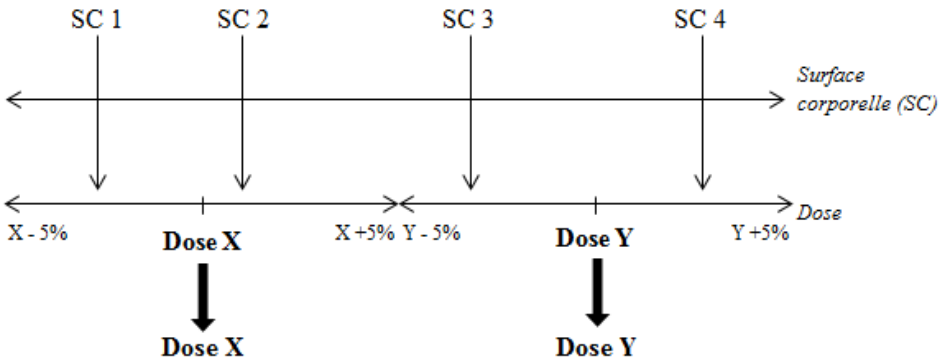


Figure 5 : Principe de standardisation des doses selon la méthode du « dose banding » basée sur l'arrondi de la dose (calculée selon la surface corporelle (SC)) à une dose standardisée.

Il n"y a pas de différence clinique entre les deux modes d"arrondis. Il faut toutefois faire attention au double arrondi (arrondir la surface corporelle et la dose). Pour minimiser ce risque, il est important d"établir des tables de DB qui sont validées à la fois par l"équipe médicale et par l"équipe pharmaceutique [33].

3.3 Pertinence des doses standardisées

Le principal frein à la mise en place du DB est l"adhésion des médecins prescripteurs au projet. En effet, ces derniers, face au manque d"études démontrant l"équivalence pour le patient entre dose individualisée et DS, restent réticents [34,35]. Du fait de l"arrondi de la dose, le DB amplifierait l"erreur systématique qu"il existe entre la dose calculée et la dose réellement administrée due aux erreurs aléatoires sur la prescription (formule utilisée), sur la préparation (précision des seringues utilisées pour la reconstitution des préparations, écart de la teneur en principe actif des spécialités utilisées) et sur l"administration (volumes morts dans les poches de perfusion). On peut s"interroger sur l"efficacité du traitement quand la DS administrée est inférieure à la dose calculée ; il a été prouvé qu"une diminution de 15 % de la dose administrée peut affecter l"efficacité du traitement [36]. Inversement on peut se questionner sur la tolérance du patient lorsqu"il reçoit une dose supérieure à la dose calculée. Quelques études ont tout de même été réalisées pour valider la pratique du DB.

Chatelut *et al* (2012) [37] étudient six agents anticancéreux (cisplatine, docetaxel, doxorubicine, irinotecan, topotecan, paclitaxel), et comparent sur le plan pharmacocinétique trois façons de déterminer les doses : les doses définies selon la SC (DoseSC) correspondant à la posologie recommandée (mg/m²) multipliée par la SC individuelle (calculée par la formule de Du Bois et Du Bois), la dose fixe (DoseFIXE) correspondant à la posologie recommandée (mg/m²) multipliée par la SC moyenne de la population étudiée, et le DB (DoseBAND) correspondant à la posologie recommandée (mg/m²) multipliée par la SC moyenne de l"intervalle correspondant. La précision par rapport à une ASC cible est meilleure dans le cas des DoseSC comparées à la DoseFIXE. En revanche, la précision entre DoseSC et DoseBAND n"est pas significativement différente sauf dans le cas du paclitaxel, et dans tous les cas, il n"y a pas différence clinique entre les DoseSC et les DoseBAND. Le

système de DB utilisé est un découpage de l'étendue des SC en trois bandes. Celui-ci est comparé avec un système à cinq-bandes et montre que les différences entre l'ASC cible et l'ASC obtenue avec le DB sont encore plus réduites. Ainsi, plus le nombre d'intervalles est important plus l'écart entre DoseSC et DoseBAND diminue.

Dans son étude, Jenkins *et al* (2010) [38], comparent les effets indésirables du protocole FEC (5FU, épirubicine, cyclophosphamide) chez des patientes traitées pour un cancer du sein. Les patientes du premier groupe reçoivent une dose déterminée individuellement selon leur SC alors que les patientes du second groupe reçoivent une dose arrondie déterminée selon un algorithme (écart inférieur à 5 % entre la dose arrondie et la dose calculée). Ils démontrent que chez les personnes recevant une dose supérieure à celle calculée à partir de leur SC le risque d'effets indésirables aigus (hématologiques et non hématologiques) n'est pas majoré. Un suivi à long terme des patientes recevant une dose inférieure à la dose calculée a été mis en place pour évaluer le risque de rechute ; les résultats ne sont pas publiés à ce jour.

En pratique, l'arrondissement des doses d'anticancéreux est déjà pratiqué dans certaines situations. En effet, en fonction de la dose calculée et de la concentration de la spécialité utilisée, les volumes à prélever sont parfois arrondis afin de faciliter la mesure en considération de la précision du matériel utilisé. De plus, les prescriptions à doses arrondies s'observent déjà dans le cas des anticancéreux *per os* (Belustine®, Navelbine®, Xeloda®, Stivarga®…). Ces derniers, développés depuis une dizaine d'années pour améliorer le confort des patients, sont disponibles uniquement à des dosages fixes. La dose reste calculée en fonction de la SC mais est arrondie au dosage disponible le plus proche. De même, pour certains anticancéreux, des formes sous-cutanées sont mises sur le marché et disponibles à un dosage unique : c'est le cas par exemple du Mabthera®, disponible au dosage de 1 400 mg ou de l'Herceptin® à 600 mg.

3.4 La pratique du « dose banding » en France et au CHR

La pratique du DB, fortement développée au Royaume-Uni où elle a été mise en place pour la première fois à la fin des années 1990, s'instaure dans d'autres pays. En France, les premiers centres hospitaliers ont réalisé des études de faisabilité pour la mise en place du DB et instauré ce concept vers la fin des années 2000. Alors que le nombre de molécules concernées par le DB était restreint, les bénéfices de la nouvelle pratique ont incité les établissements à étendre la standardisation à un maximum de molécules. Par exemple, l'hôpital Saint-Louis (Paris) et l'Institut Curie (Paris) ont commencé par standardiser six molécules en 2010 puis ont étendu leur activité [39,40]. Bien que la majorité des hôpitaux pratiquant le DB soient de grandes structures, les centres hospitaliers de plus petite taille (CHU Nancy, CHU Mans, CH Roanne) instaurent aussi cette pratique [41–43]. Au CH de Colmar, le DB a d'abord été mis en place pour les anticorps monoclonaux (cetuximab, rituximab, panitumumab, trastuzumab, bevacizumab) avant de s'étendre aux

cytotoxiques [44]. Les centres hospitaliers ayant instauré le DB pointent les avantages de cette pratique tels qu'une meilleure gestion de l'activité de l'unité de préparation des chimiothérapies, une capacité à dispenser plus rapidement les préparations mais aussi une réduction du gaspillage (meilleure réattribution, gestion des reliquats) [39–44]. Cependant, dans certains hôpitaux, la standardisation des doses n'est pas effective du fait de la réticence de l'équipe médicale ou d'une organisation difficile à établir (logiciel non adapté…) [45].

Au CHR Metz-Thionville, l'expérience du DB a déjà été envisagée à plusieurs reprises mais sans se concrétiser en routine. La standardisation des doses est étudiée pour la première fois en 2008 avec les seringues de 5FU. Cette première approche correspondait au concept original du DB : production de seringues à trois dosages différents (100 mg, 600 mg et 800 mg) pouvant être combinées et permettant ainsi de couvrir un intervalle de doses allant de 570 mg à 975 mg [46]. Par ailleurs, en 2011, le second candidat étudié était le rituximab avec la production de trois dosages différents (600 mg, 700 mg et 800 mg) qui représentaient plus de 85 % des besoins. Dans les deux projets, les médecins étaient favorables aux prescriptions à doses arrondies. Cependant, les études n'ont pas permis de mettre en évidence un gain de temps global sur la fabrication et la gestion documentaire des séries était jugée trop lourde.

3.5 Avantages et limites du « dose banding »

La mise en place du DB présente de nombreux avantages mais aussi des inconvénients. Tout d'abord la prise en charge du patient est améliorée : les doses sont prêtes à l'emploi donc la dispensation est plus rapide et le temps d'attente du patient est limité améliorant ainsi son confort. De plus, la production est plus sécurisée : réduction du risque de contaminations croisées, mise en place d'une production automatisée réduisant les risques d'erreur, lissage de l'activité évitant les pics d'activité sources d'erreurs et de stress pour le personnel. La fabrication à l'avance permet d'envisager un contrôle qualitatif et quantitatif des préparations sans perdre de temps pour la mise à disposition du traitement. Pour finir, d'un point de vue financier, le DB permet de faire des économies : produire pendant les périodes d'activité creuses afin de libérer du temps pour absorber l'essor des préparations et améliorer la productivité, redistribuer les doses non dispensées, mieux gérer les reliquats de flacons peu stables [33,47].

Malgré ces avantages, le DB ne peut pas devenir universel. En effet, il ne peut pas s'appliquer aux enfants (variation de la SC et de la masse corporelle trop importante pour la standardisation), aux patients inclus dans un essai clinique et aux patients présentant des SC extrêmes (cachexie, obésité). De plus, tous les principes actifs ne peuvent pas prétendre au DB du fait de leur stabilité ou de leur volume de production trop faible. D'un point de vue organisationnel, il faut mettre en place un double circuit du médicament : les DS préparées à l'avance et les doses qui ne sont pas couvertes (doses extrêmes) préparées au fil des prescriptions. Il est parfois nécessaire d'acquérir de nouveaux équipements : pompes

automatiques, appareils de contrôle (spectrophotomètre, chromatographe…) et cela engendre des coûts supplémentaires à prendre en compte pour la mise en œuvre de cette activité [33,47].

4 Automatisation

Dans une optique d"optimisation de la production, de réduction du risque d"erreur lié aux répétitions et de diminution des troubles musculo-squelettiques (TMS) des PPH, la production des séries peut s"envisager en utilisant un automate [48–51]. On peut distinguer deux types d"automates : les pompes semi-automatiques et les robots.

Les pompes sont généralement les premiers automates envisagés de part leur petite taille ne nécessitant pas de modifier l"agencement des unités de préparation des chimiothérapies. Plusieurs systèmes sont disponibles sur le marché : medOC (ICU Medical), Diana™ (ICU Medical), Repeater (Baxter), Rapidfill (Baxter)… Certaines pompes sont monocanal alors que d"autres utilisent jusqu"à seize canaux de remplissage. De même certains modèles ne sont conçus que pour le remplissage de seringues (Rapid-Fill) alors que d"autres sont adaptés à la production de poches, diffuseurs et seringues (Repeater, medOC). Les avantages généralement cités sont : la justesse, la fidélité et l"exactitude des volumes délivrés, un gain de temps sur la production et l"amélioration de la qualité du travail (sécurisation de la production *via* l"utilisation de systèmes sans aiguilles, diminution des gestes répétitifs…). Néanmoins, face à ces avantages, l"inconvénient majeur mentionné est le surcoût engendré, lié à l"achat de l"automate et l"utilisation de consommables spécifiques pour chaque série, qui n"est pas forcément compensé par l"économie effectuée sur le temps PPH [48–50].

medOC 8xx ESP (ICU Medical)

Diana™ (ICU Medical)

Repeater pump (Baxter)

Figure 6 : Modèles de pompes semi-automatiques servant à la préparation des chimiothérapies (d'après [52,53]).

Les robots sont des systèmes automatisés assurant, pour la plupart, l"ensemble des opérations de production jusqu"au contrôle des préparations. Le but de ce type d"équipement est d"augmenter la productivité en réduisant les temps de production, de garantir la sécurité pour les patients grâce à la répétabilité et la reproductibilité des doses fabriquées et de garantir la sécurité pour le personnel en réduisant les manipulations et le risque d"exposition aux cytotoxiques. Ainsi, le circuit de préparation des chimiothérapies est plus sécurisé au niveau du processus, des personnes et des produits [51]. Plusieurs modèles existent sur le marché : PharmaHelp (Fresenius Kabi), i.v. STATION ONCO™ (Health Robotics, Aesynt), RIVA (Intelligent Hospital Systems™), Intellifill I.V (Baxter). Malgré ces avantages, le coût d"un tel équipement ainsi que sa taille (qui demande un réaménagement des unités) sont des freins à leur acquisition.

PharmaHelp® (Fresenius Kabi)

IV station Onco® (Health Robotics)

Riva™ (Intelligent Hospital Systems)

Intellifill I.V® (Baxter)

Figure 7 : Modèles de robots servant à la préparation des chimiothérapies (d'après [53–56]).

Face à l"impulsion des grands centres qui mettent au point de nouvelles façons de manipuler avec l"utilisation d"automates, la production en série au CHR Metz-Thionville est envisagée en utilisant une pompe semi-automatique.

DEUXIÈME PARTIE :

SÉLECTION DES MOLÉCULES ÉLIGIBLES AU « DOSE BANDING »

1 Contexte et objectifs

Face à l"augmentation de l"activité et la volonté de réduire les délais d"attente des patients, les PUI des hôpitaux de Mercy et Bel-Air projettent la mise en place du DB.

La standardisation des doses ne peut pas s"appliquer à toutes les spécialités : il faut définir des critères de choix des molécules d"intérêt. Une fois le candidat choisi, il faut déterminer les DS à produire, la taille et la fréquence des séries. Au CHR Metz-Thionville, la méthode d"attribution des DS choisie est celle de Plumridge consistant à calculer la dose théorique en fonction de la SC et de l"arrondir à une DS. Cette méthode répond à la pratique actuelle des prescripteurs et est plus adaptée au module « Dose Banding » du logiciel Chimio®. Par ailleurs, les pharmaciens ont choisi de ne pas modifier la présentation des chimiothérapies et de ne pas associer plusieurs doses pour atteindre la DS recherchée.

2 Matériel et méthodes

2.1 Sélection des molécules candidates au « dose banding »

2.1.1 Critères de choix

Une revue de la littérature a montré que de nombreux principes actifs ont déjà été étudiés et sélectionnés pour la pratique du DB. On peut citer par exemple : le 5FU qui est le plus étudié, le rituximab, le cyclophosphamide, le paclitaxel, le carboplatine, l"oxaliplatine, la gemcitabine, le méthotrexate…. [16,33,37,47,57,58]. Les principaux critères de sélection avancés sont : la fréquence de prescription, la stabilité de la molécule et les gains économiques potentiels (en particulier pour les molécules coûteuses). Dans la *Démarche d'aide et de réflexion pour la mise en place des doses standards appliquée aux préparations et reconstitutions injectables en milieu hospitalier*, Hennebicq *et al* définissent des critères favorables et des critères d"exclusion pour la standardisation des anticancéreux injectables [47] (Tableau II).

Tableau II : Récapitulatif des critères favorables et des critères d'exclusion pour la mise en œuvre du « dose banding » (d'après [47]).

Critères favorables	*Critères d'exclusion*
Nécessité d'une mise à disposition rapide de la préparation	
Stabilité élevée	Stabilité faible (< 2 semaines)
Consommation élevée et fréquente	Consommation faible et/ou imprévisible (< 5/semaine)
Nombre de doses nécessaires faible (< 4) pour couvrir un nombre important de prescriptions	Nombre de doses nécessaires élevé (> 6) pour couvrir la plupart des prescriptions
Préparations contraignantes à produire en extemporané pour le personnel (ex : diffuseurs)	Structure (préparatoire, contrôle) inadaptée et moyens insuffisants pour apporter les modifications nécessaires
Gains économiques potentiels	Perte de qualité
Gain de temps pour l'unité de production	Augmentation du risque
Préparation déjà standardisée dans d'autres structures similaires (taille et nature des services)	Non adhésion des prescripteurs à la prescription en dose standard

Après concertation avec les pharmaciens du CHR, deux critères majeurs et quatre critères mineurs sont définis pour choisir les candidats au DB :

- Critères majeurs :
  - La consommation et l'homogénéité des dosages,
  - La stabilité.
- Critères mineurs :
  - La possibilité d'automatiser la production,
  - La production contraignante pour les PPH,
  - La nécessité d'une mise à disposition rapide de la préparation,
  - Le coût.

2.1.1.1 Consommation et homogénéité des dosages

La mise en place du DB n'a de sens que pour les molécules ayant une production en routine importante (pour une présentation donnée). L'objectif est de produire des séries de taille suffisante pour augmenter la productivité. De plus, cela permet aussi de limiter les destructions : plus la dose est prescrite plus la préparation a de possibilités d'être réattribuée en cas de non dispensation. Ainsi, la production minimale est fixée à 520 préparations annuelles, soit 10 par semaine.

De même, l'homogénéité des doses est un critère non négligeable à la sélection des molécules. En effet, pour que la standardisation des doses soit intéressante il faut qu'un minimum de DS couvre un maximum de doses prescrites ; pour ce faire, il faut que

l'étendue des doses prescrites ne soit pas trop large. Dans un premier temps, il a été décidé qu'une molécule était éligible si au maximum trois DS permettaient de couvrir au minimum 50 % des besoins.

2.1.1.2 Stabilité

Comme les préparations sont réalisées à l'avance, il faut s'assurer de la stabilité de la molécule après dilution pendant plusieurs jours de stockage. Une stabilité minimale de 14 jours a été fixée pour sélectionner les candidats au DB.

Dans les « Résumés des Caractéristiques du Produit » (RCP), les durées de stabilité sont souvent limitées à 24 H pour des raisons microbiologiques ce qui ne permet pas d'envisager le DB. Face à cela, plusieurs équipes ont réalisé des études de stabilité dont la majorité est regroupée sur le site internet Stabilis 4.0 [59]. La définition de la stabilité est donnée par l'Organisation Mondiale de la Santé et l'ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) ; il s'agit de « l'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans les limites spécifiées, tout au long de sa durée de conservation. » [60,61]. Dans de nombreuses publications, la durée de stabilité d'une solution est définie comme étant la durée nécessaire à cette solution pour atteindre 90 % de sa concentration initiale [62]. Cependant, dans le cas des anticancéreux qui sont des médicaments à marge thérapeutique étroite, la limite recommandée et qui sera prise en compte correspond à 95 % de la concentration initiale [63]. N'ayant pas à disposition l'appareillage d'analyse nécessaire pour réaliser les études de stabilité, nous nous affranchissons de la réalisation de telles études. Ainsi, nous décidons de nous référer aux publications du site Stabilis 4.0 ayant un niveau de preuve des données fournies élevé (minimum C). Le niveau de preuve attribué (de A à D) résulte d'un système d'évaluation et de cotation des publications, établi par les auteurs du site internet et fondé sur les recommandations ICH [59,60].

2.1.1.3 Automatisation, production contraignante, mise à disposition rapide et coût

Dans une optique d'automatisation de la production anticipée en séries des anticancéreux, seules les molécules peu sensibles aux chocs et cisaillement sont envisagées. Les anticorps monoclonaux (rituximab, bevacizumab…), de part leur nature protéique, sont sensibles à de nombreuses contraintes environnementales (dont l'agitation et le cisaillement) aboutissant à leur dégradation [64]. De ce fait, les anticorps monoclonaux sont exclus de ce travail.

Les préparations jugées longues et complexes telles que les diffuseurs (diffuseurs 5FU), les préparations avec des poudres à reconstituer (cyclophosphamide, cytarabine…), celles nécessitant plus de deux seringues pour prélever le principe actif (cyclophosphamide,

cisplatine…) sont des candidats pour la préparation à l"avance. En effet, les anticiper permet de réduire le stress et le risque d"erreur des manipulateurs [65,66].

Les cures de chimiothérapies sont généralement composées de plusieurs molécules administrées les unes à la suite des autres. Ainsi, il sera d"autant plus pertinent d"anticiper les molécules administrées en premier (oxaliplatine d"un protocole FOLFOX par exemple) afin de diminuer le temps d"attente du patient et d"augmenter le taux de rotation des fauteuils en HDJ.

Le choix des pharmaciens est de privilégier les molécules peu onéreuses dans un double objectif de : limiter les pertes en cas d"automatisation de la production car un volume non négligeable de principe actif est perdu dans les volumes morts (tubulures, purges…), mais aussi de limiter les pertes en cas de destruction des préparations réalisées à l"avance.

2.1.2 Méthode appliquée

La sélection des molécules candidates au DB est réalisée selon la méthodologie suivante :

1. Une analyse rétrospective, à l"aide du logiciel Chimio®, des préparations réalisées par molécule et par forme sur l"année 2014 sur les sites de Mercy et Bel-Air permet de classer les molécules selon leur volume de production annuel. Les préparations ayant une production annuelle supérieure à 520 unités sont retenues.
2. Les anticorps monoclonaux, non compatibles avec l"automatisation, sont éliminés.
3. Une revue des études de stabilité à partir du site internet Stabilis 4.0 permet de classer les molécules envisagées en fonction de leur durée de stabilité. Les molécules sont retenues lorsqu"elle est supérieure à 14 jours.
4. Les molécules dont la préparation est contraignante ou qui nécessitent une mise à disposition rapide sont priorisées.
5. Le coût considère uniquement le coût en principe actif nécessaire pour réaliser la dose moyenne de la préparation considérée (hors coûts liés aux dispositifs médicaux et ressources en personnel). Il est calculé à partir des données du logiciel Pharma® (Computer Engineering). Les préparations dont le coût en principe actif est supérieur à 30 euros sont exclues dans un premier temps.

Pour chaque critère, des scores sont définis afin de faciliter le classement des candidats au DB (Tableau III).

Tableau III : Critères et scores utilisés pour déterminer les molécules éligibles au « dose banding ».

Score	*0*	*1*	*2*	*3*
Consommation (c) ***Unités annuelles***	c < 520	520 ≤ c < 1040	1040 ≤ c < 1300	1300 ≤ c
Stabilité (s) ***Jours***	s ≤ 14	14 < s < 28	28 ≤ s < 56	56 ≤ s
Automatisation et anticorps	Anticorps monoclonal	Non anticorps monoclonal		
Préparation contraignante		Non	Oui	
Mise à disposition rapide		Non	Oui	
Coût (€) ***€ / préparation***	> 30	≤ 30		

Pour chaque spécialité un score global est attribué : il correspond au produit des scores obtenus pour chaque critère. Celles ayant un score élevé sont de bons candidats au DB.

2.2 Elaboration d'un schéma de « dose banding »

Une fois le candidat sélectionné, une analyse des doses annuelles préparées est réalisée afin de cibler les doses les plus prescrites et de définir les DS et leur intervalle de couverture (en vérifiant que la répartition des doses est suffisamment homogène).

Par la suite, une analyse rétrospective semaine par semaine est réalisée afin de déterminer la consommation hebdomadaire moyenne de chaque DS si le DB était en place. Ces données permettent de vérifier que la fréquence des prescriptions est adaptée à une production en série, et de définir la stratégie à adopter en termes de taille et de fréquence de réalisation des séries.

Pour automatiser et faciliter l"analyse des données, plusieurs outils Excel (Microsoft Office) ont été créés. Ces derniers sont présentés dans la partie résultats.

3 Résultats

3.1 Classement des molécules candidates au « dose banding » : choix de deux candidats.

3.1.1 Consommation et homogénéité des dosages

L"analyse des préparations réalisées en 2014 a permis de sélectionner les molécules dont la production annuelle est supérieure à 520 unités. Les résultats sont donnés dans le Tableau IV. Comme le précise la définition du DB, les molécules en essais cliniques et les préparations pédiatriques sont exclues.

Ainsi, selon ce premier critère, quinze molécules peuvent être standardisées. Parmi elles, les trois anticorps monoclonaux (rituximab, infliximab, bevacizumab) sont éliminés.

Tableau IV : Préparations réalisées en 2014 par les hôpitaux de Mercy et Bel-Air.

NaCl 9% : solution de chlorure de sodium à 9% **G5% : solution de glucose à 5%**

Molécule	***Présentation***	***Nombre de préparations réalisées en 2014***			*SCORE*
		Hôpital Mercy	***Hôpital Bel-Air***	***Total***	
Azacitidine	Seringues 5 mL	4082	0	4082	**3**
5-fluorouracile bolus	Poches NaCl 0,9% 100 mL	560	1840	2400	**3**
Paclitaxel	Poches NaCl 0,9% 100 à 500 mL	743	970	1713	**3**
Carboplatine	Poches G5% 100 à 500 mL	654	806	1460	**3**
Cytarabine	Toutes poches confondues	1376	0	1376	**3**
5-fluorouracile diffuseurs	Diffuseurs 46H	602	671	1273	**2**
Oxaliplatine	Poches G5% 250 et 500 mL	404	655	1059	**1**
Cyclophosphamide	Toutes poches confondues	879	83	962	**1**
Gemcitabine	Poches NaCl 0,9% 250 à 500 mL	521	365	886	**1**
Rituximab	Poches NaCl 0,9% 500 mL	866	0	866	**1**
Bortézomib	Seringues	833	0	833	**1**
Etoposide	Poches NaCl 0,9% 1000 mL	503	167	670	**1**
Infliximab	Poches NaCl 0,9% 250 à 500 mL	658	0	658	**1**
Bevacizumab	Poches NaCl 0,9% 100 à 250 mL	341	256	597	**1**
Irinotecan	Poches G5% 250 mL	205	375	580	**1**

3.1.2 Stabilité

Le deuxième critère de sélection est la stabilité des préparations. Seules les publications ayant un niveau de preuve d"au moins C sont prises en compte. Les résultats sont présentés en Tableau V.

Tableau V : Stabilité après dilution des 12 molécules retenues (d'après [59]).

Ref xxx : N° de la publication dans Stabilis
FAB : Données du fabricant
PP : polypropylène
EPPI : eau pour préparations injectables
G5% : solution de glucose à 5%
RCP : Résumé des caractéristiques du produit.
POF : polyoléfine
PVC : polychlorure de vinyle
NaCl 9% : solution de chlorure de sodium à 9%

Molécule	*Contenant / solvant*	*Stabilité*			*SCORE*
		Concentration	*Stabilité et conservation*	*Niveau de preuve*	
Azacitidine	PP / EPPI	25 mg / mL	8 H entre 2°C et 8°C	RCP Vidaza®	0
5-fluorouracile bolus	PVC / NaCl 0,9%	1 mg / mL & 10 mg / mL	14 jours à 21°C	C (ref 1475)	0
Paclitaxel	PP / NaCl 0,9%	0,75 mg / mL	16 jours à 5°C abri lumière.	A+ (ref 2174)	1
Carboplatine	PVC / G5%	1 mg / mL	28 jours à 4°C, abri lumière	A (ref 166)	2
Cytarabine	PP ou PVC / G5%	0,1 mg / mL	14 jours entre 20°C et 25°C	RCP Alexan® (ref 2255)	0
5-fluorouracile diffuseurs	Elastomère / NaCl0,9%-G5%	25 mg / mL	21 jours à 25°C ou 4°C	C (ref 1817)	1
Oxaliplatine	POF / G5%	0,7 mg / mL	30 jours entre 20°C et 24°C	A (ref 2207)	2
Cyclophosphamide	PP / NaCl 0,9%	4 mg / mL	28 jours entre 2°C et 8°C	FAB Freeflex® (ref 1523)	2
Gemcitabine	PVC / NaCl 0,9%	5,2 mg / mL	28 jours à 25°C	RCP Actavis® (ref 3496)	2
Bortézomib	PP / NaCl 0,9%	2,5 mg / mL	30 jours à 4°C, abri lumière	B (ref 3447)	2
Etoposide	PP / NaCl 0,9%	0,25 mg / mL	7 jours à 25°C	FAB Freeflex® (ref 1523)	0
Irinotecan	PVC / NaCl0,9%-G5%	0,4 mg / mL à 2,8 mg / mL	28 jours à 25°C, abri lumière	A (ref 2241)	2

Les durées de stabilité trop courtes de la cytarabine, du 5FU en poche et de l"étoposide ainsi que le manque de données concernant celle de l"azacitidine écartent la possibilité de DB pour ces molécules.

Finalement, en appliquant les deux critères majeurs et en excluant les anticorps monoclonaux, huit préparations semblent éligibles au DB : 5FU diffuseurs, paclitaxel, carboplatine, oxaliplatine, cyclophosphamide, gemcitabine, bortézomib, irinotécan.

3.1.3 Production contraignante, mise à disposition rapide et coût

Les critères secondaires (production contraignante pour les PPH, nécessité d"une mise à disposition rapide de la préparation, coût) sont considérés ; les résultats sont présentés en Tableau VI.

Tableau VI : Critères secondaires appliqués aux 8 molécules retenues.
NaCl 9% : solution de chlorure de sodium à 9% **G5% : solution de glucose à 5%**

Molécule	*Présentation*	*Critères secondaires*			*SCORE*
		Préparation contraignante	*Mise à disposition rapide*	*Coût €/preparation*	
Paclitaxel	Poches NaCl 0,9% 250 mL	Oui Visqueux	Oui	12,37	4
Carboplatine	Poches G5% 100 à 500 mL	Oui > 2 seringues	Non	16,08	2
5-fluorouracile diffuseurs	Diffuseurs 46H	Oui Diffuseur	Non	3,17	2
Oxaliplatine	Poches G5% 250 et 500 mL	Non	Oui	13,27	2
Cyclophosphamide	Toutes poches confondues	Oui Reconstitution	Non	23,05	2
Gemcitabine	Poches NaCl 0,9% 250 mL	Non	Non	19,34	1
Bortézomib	Seringues	Non	Non	609,01	0
Irinotecan	Poches G5% 250 mL	Non	Oui	21,25	2

3.2 Choix de deux candidats

Le classement des molécules éligibles au DB est donné en annexe N°1. Compte tenu de l"ensemble des critères, quatre molécules semblent être des candidats potentiels :

- Carboplatine poches (score total 12)
- Paclitaxel poches (score total 12)
- Oxaliplatine poches (score total 8)
- 5FU diffuseurs (score total 6)

Dans un premier temps, les deux préparations envisagées sont les poches d"oxaliplatine et les diffuseurs de 5FU qui font partie d"un même protocole.

3.3 Présentation des préparations retenues

Les diffuseurs de 5FU ainsi que les poches d'oxaliplatine (tous dosages confondus) représentent 8 % du nombre total de préparations réalisées en 2014 sur les deux hôpitaux principaux du CHR Metz-Thionville. Sur le site de Bel-Air, alors que le protocole FOLFOX est l'un des protocoles les plus prescrits, ces préparations représentent 15 % de l'ensemble des préparations réalisées. A l'inverse, à l'hôpital Mercy du fait de l'hématologie qui représente une part importante de l'activité, les diffuseurs de 5FU et les poches d'oxaliplatine représentent un plus faible pourcentage (5 %) de l'activité (Figure 8).

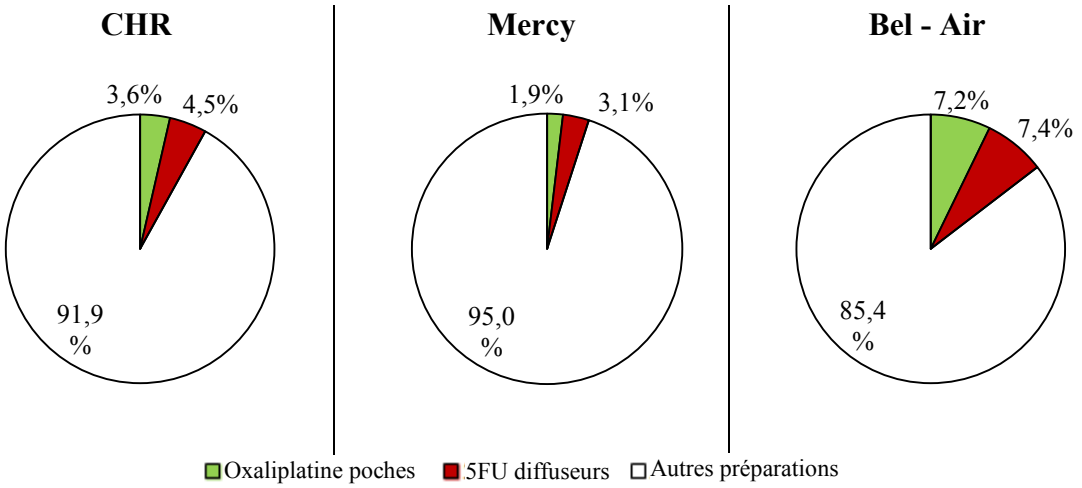
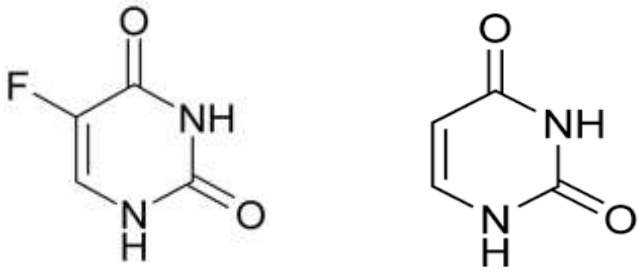


Figure 8 : Représentation du nombre de diffuseurs de 5FU et de poches d'oxaliplatine par rapport au nombre total de préparations cytotoxiques réalisés sur le CHR, à Mercy et à Bel-Air en 2014.

3.3.1 Le 5-fluorouracile et les diffuseurs

3.3.1.1 Le 5-fluorouracile

Le 5FU est un antinéoplasique cytostatique de la classe des antimétabolites antipyrimidine. Sa structure est celle de l'uracile sur laquelle l'hydrogène du carbone 5 du cycle est remplacé par un fluor (Figure 9).



5-fluorouracile uracile

Figure 9 : Structures du 5-fluorouracile et de l'uracile.

Le 5FU exerce plusieurs effets antimétaboliques :

- Il est métabolisé en 5-fluorodéoxyuridine 5"-monophosphate (FdUMP) qui, en présence de 6-méthylènetétrahydrofolate, se lie à la thymidilate-synthétase, bloquant la méthylation de l"uracile en thymine, base nécessaire à la synthèse d"acide désoxyribonucléique (ADN), freinant ainsi la prolifération cellulaire.
- Il est phosphorylé et triphosphaté (FUTP) et incorporé à la place de l"uracile dans l"acide ribonucléique (ARN) entrainant des erreurs de lecture du code génétique lors de la synthèse de protéines et d"enzymes cellulaires.

Le 5FU est indiqué dans des protocoles de traitement des cancers digestifs : protocole FOLFOX (acide folinique, 5FU, oxaliplatine), FOLFIRI (acide folinique, 5FU, irinotécan) ou encore LV5FU (5FU, folinate de calcium). De plus, il est associé à l"épirubicine et au cyclophosphamide dans le protocole FEC pour le traitement des cancers mammaires [67].

Il est prescrit sous deux formes : les poches de NaCl 0,9 % (100 mL) utilisées pour des bolus et les diffuseurs (NaCl 0,9 % - volume total 256 mL) utilisés pour des perfusions continues de 46 H permettant le retour à domicile du patient. Dans cet exposé, seule la dernière forme est prise en compte.

3.3.1.2 Les diffuseurs de 5FU : Etude de l'impact du stockage sur l'écoulement des diffuseurs

Contexte et objectifs

Contrairement aux poches dont l"écoulement repose sur le principe de gravité, l"écoulement des diffuseurs élastomériques est assuré par une énergie autre que la gravité ou l"électricité : c"est le ballonnet qui sert de générateur de pression et de réservoir. Les diffuseurs utilisés sont les diffuseurs élastomériques FOLFusor LV5 (Baxter) composés d"un ballonnet élastique (en élastomère synthétique) entouré d"une coque rigide. Le débit est calibré par le fabricant dans des conditions expérimentales précises. Ce dernier annonce un débit de 5,0 mL/H d"une solution de G5 %, à 31,1 °C ; une précision sur le débit de plus ou moins 10 % est tolérée. Dans le cadre des préparations à l"avance, le diffuseur peut-être stocké plusieurs jours avant d"être administré, ainsi il convient de vérifier si l"étirement du ballonnet pendant plusieurs jours a un impact sur le débit.

Matériels et méthodes

Matériel

Le matériel utilisé est le suivant :

- Diffuseurs FOLFusor LV 5 mL / H (ref 2C4009K, Baxter)
- Chlorure de sodium 0,9 % – Poches Easyflex (Macopharma)
- Poches vides 250 mL Easyflex (Macopharma)
- Balance de précision (Mettler, PE 3600)

Méthode appliquée

Les diffuseurs sont remplis manuellement avec 256 mL de NaCl 0,9 %. L"écoulement des diffuseurs est testé soit le jour même de la préparation (J0), soit 14 jours après (J14) soit 21 jours après (J21). Chaque série comporte trois diffuseurs (n = 3) soit un total de neuf diffuseurs. Les diffuseurs concernés sont stockés à température ambiante (18 – 25 °C), les manipulations sont réalisées à cette même température.

L"écoulement du diffuseur est effectué dans une poche vide. L"extrémité de la tubulure du diffuseur et la poche sont placées à même hauteur sur une surface plane. Le paramètre principal mesuré est la durée d"écoulement en heures : elle est obtenue par chronométrage du début à la fin de l"écoulement appréciée visuellement par l"expérimentateur. Par ailleurs, d"autres paramètres sont mesurés : le volume écoulé en 24 H (V_{24}), le volume écoulé en 48 H (V_{48}) et le volume écoulé total (V_T). Ces volumes sont calculés par pesée différentielle de la poche servant de recueil à la solution écoulée (d = 1,0). A partir du volume écoulé, le débit correspondant (Q) est calculé selon la formule : $Q_i = \frac{V_i}{t_i}$. Le débit moyen correspond à la moyenne des débits exprimés après 24 H, 48 H et écoulement total.

Les résultats obtenus sont exprimés en moyenne ± écart-type. Ils sont exploités par le test non paramétrique de Kruskal-Wallis sur 3 échantillons indépendants (avec le logiciel GraphPad Prism®).

Résultats

Les résultats de l"écoulement des diffuseurs après 0, 14 ou 21 jours de stockage sont présentés en Figure 10.

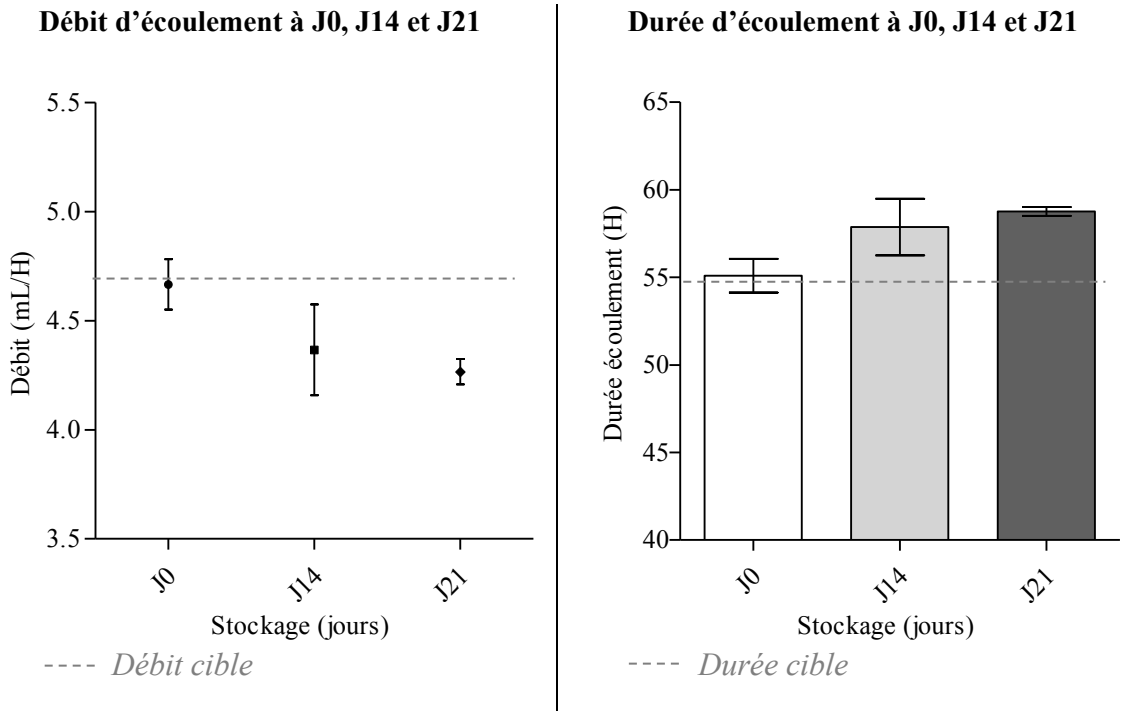


Figure 10 : Débit et durée de l'écoulement des diffuseurs en fonction des conditions de stockage (0 jours de stockage J0, 14 jours J14 et 21 jours J21).

Plus la durée de stockage est grande, plus le débit du diffuseur semble diminuer et inversement, la durée de l'écoulement semble augmenter :

- Durée écoulement : 55,1 ± 1,0 H, 57,9 ± 1,6 H, 58,8 ± 0,3 H à respectivement J0, J14 et J21.
- Débit : 4,7 ± 0,1 mL/H, 4,4 ± 0,2 mL/H, 4,3 ± 0,0 mL/H à respectivement J0, J14 et J21.

Après 14 jours de stockage, le débit est diminué de 6,4 % ce qui se traduit par une durée d'écoulement majorée de près de 3 H. De même après 21 jours de stockage, le débit est diminué de 8,5 % soit une durée d'écoulement majorée de 3,7 H. Cependant, les différences observées ne sont pas significatives ($p_{durée} = 0,0552$ – $p_{débit} = 0,0894$).

Discussion, conclusion

Le fabricant précise que le débit des diffuseurs est calibré à 5,0 mL/H avec une solution de G5 % à 31,1°C, que le débit est majoré de 10 % avec une solution de NaCl 0,9 % et qu'il diminue avec la température de 2,3 % par pallier de 1 °C. Ainsi, dans les conditions des expériences (solution de NaCl 0,9 %, température 24 °C environ), le débit cible était de : $5,0 \times 1,10 \times 0,977^{(31,1 - 24,0)} = 4,7$ mL/H. Ce débit cible est observé après 0 jour de stockage. Par contre, après 14 jours et 21 jours de stockage, le débit est de 4,4 mL/H et 4,3 mL/H ce qui représente une diminution de 6,4 % et 8,5 %. Néanmoins, d'après le test statistique, la différence observée n'est pas significative d'autant plus que les écarts observés sont inférieurs à la tolérance de 10 % fixée par le fabricant sur la précision du débit. Il a été conclut qu'un stockage de 21 jours a un impact négligeable sur l'écoulement du diffuseur. Il serait alors intéressant de réitérer l'expérience avec un nombre plus important de diffuseurs par groupe.

3.3.2 L'oxaliplatine et les poches

L'oxaliplatine est un antinéoplasique de la famille des sels de platine (Figure 11).

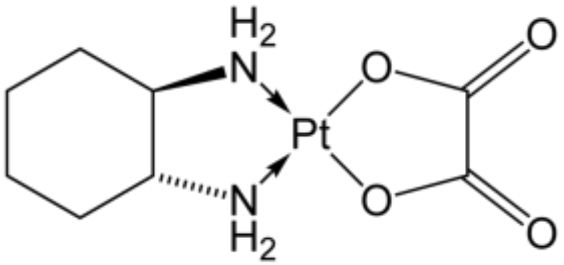


Figure 11 : Structure de l'oxaliplatine.

Après activation, il y a formation d'un complexe électrophile capable d'interagir avec l'ADN en formant des pontages intra-brins. L'adduction du platine à l'ADN a pour conséquences de perturber la réplication de celui-ci freinant ainsi la prolifération cellulaire.

L'oxaliplatine est indiquée en association avec le 5FU et l'acide folinique (protocole FOLFOX) pour le traitement de cancers colorectaux. Elle est aussi associée dans les

protocoles GEMOX (gemcitabine, oxaliplatine) et FOLFIRINOX (5FU, acide folinique, irinotécan, oxaliplatine), pour le traitement de cancers principalement digestifs [68].

Dans cet exposé, les préparations d'oxaliplatine considérées correspondent aux poches de G5 % 250 mL ou 500 mL prescrites pour des administrations en bolus.

3.4 Proposition de schémas de « dose banding »

3.4.1 Diffuseurs de 5-fluorouracile

La consommation de diffuseurs de 5FU est étudiée : la Figure 12 présente la fréquence de préparation de chaque dose sur l'année 2014 sur les deux sites du CHR.

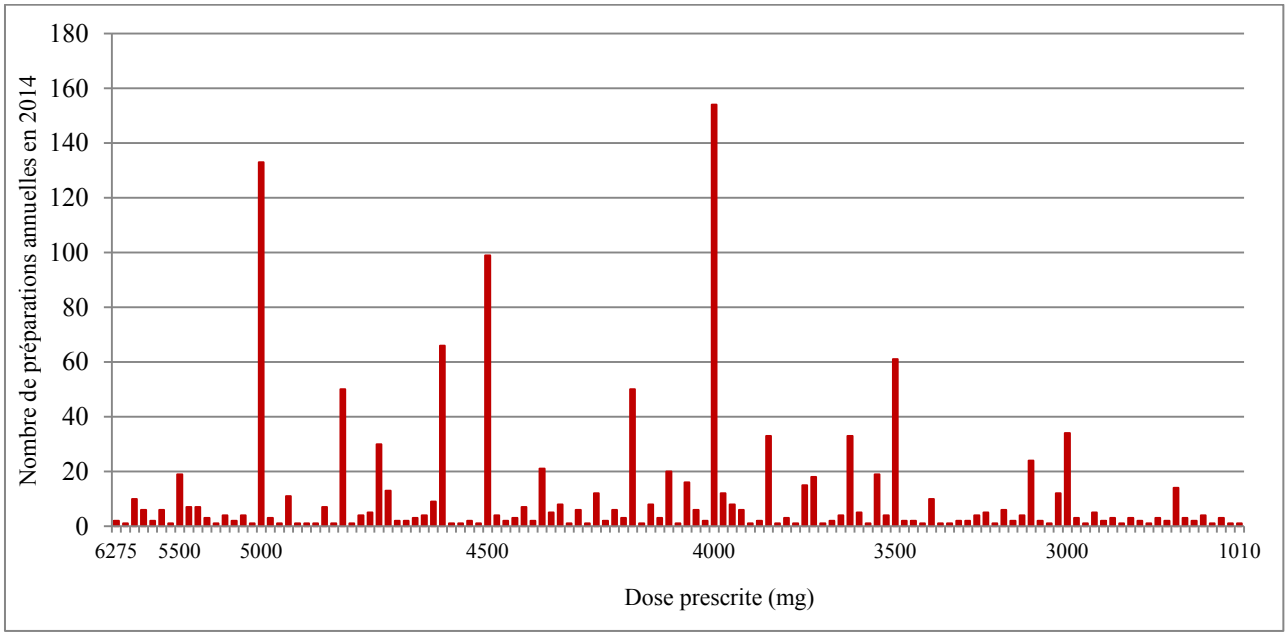


Figure 12 : Fréquence de préparation des doses de 5FU en diffuseurs sur l'année 2014 au CHR.

Au total, 1 273 préparations sont représentées par 146 dosages différents. Malgré une étendue importante (de 1 010 mg à 6 275 mg), le graphique montre que les doses les plus prescrites s'étalent de 4 000 mg à 5 000 mg. Cette plage est alors divisée en trois bandes dont les trois DS sont : 4 000 mg, 4 500 mg, 5 000 mg. A partir de ce découpage, le nombre de DS potentiellement fabriquées en 2014 si le DB avait été mis en place est évalué (Tableau VII).

Tableau VII : Schéma de « dose banding » des diffuseurs de 5FU et estimation de la production annuelle (2014).

Dose (mg)	*Couverture*		*Production*	
	Intervalle de dose (mg)	*Ecart maximal (%)*	*Nombre de diffuseurs annuels estimé*	*Besoins couverts (%)*
4 000	3 800 – 4 210	5,3 %	361	28,4
4 500	4 210 – 4 750	6,9 %	321	25,2
5 000	4 750 – 5 250	5,3 %	226	17,8

Il en ressort que les trois DS définies permettent de couvrir une plage de doses allant de 3 800 à 5 250 mg ce qui représente 70 % des besoins en diffuseurs de 5FU. Les proportions annuelles de chaque DS sont à peu près équivalentes : les doses 4 000 mg et 4 500 mg représentent respectivement 361 et 321 préparations annuelles et couvrent chacune environ 25 % des besoins. La dose de 5 000 mg vient compléter en couvrant presque 20 % des besoins avec 226 préparations annuelles.

L"analyse rétrospective du nombre de DS potentiellement consommées par semaine permet de définir la consommation hebdomadaire moyenne. Pour chaque dosage, le nombre quotidien est estimé en considérant qu"une semaine correspond à cinq jours de prescriptions (Tableau VIII).

Tableau VIII : Consommations hebdomadaire et quotidienne théoriques des doses standardisées de diffuseurs de 5FU en 2014 au CHR.

Dose (mg)	*Consommation moyenne hebdomadaire*	*Ecart-type*	*Max / Min*	*Consommation quotidienne estimée*
4000	7,1	2,5	12 / 2	1,4
4500	6,5	2,9	14 / 2	1,3
5000	4,4	1,4	7 / 1	0,9

Pour les deux dosages de 4 000 mg et 4 500 mg, il y a potentiellement plus d"une prescription par jour (respectivement 1,4 et 1,3) ce qui en fait les doses les plus demandées. Pour chacune des DS, l"écart-type ainsi que l"étendue sont relativement importants témoignant d"une fréquence de prescription irrégulière.

L"estimation de la consommation journalière permet de définir le nombre d"unités à produire par série en prenant en compte la durée de stabilité de la préparation. Dans un premier temps, des séries de dix unités par DS sont envisagées. Elles permettront de couvrir 7 jours de prescriptions pour les DS 4 000 mg et 4 500 mg et 11 jours de prescriptions pour la DS 5 000 mg.

3.4.2 Poches d'oxaliplatine

La consommation de poches d"oxaliplatine sur les hôpitaux de Mercy et de Bel-Air en 2014 est étudiée ; la Figure 13 présente la fréquence de préparation de chaque dose.

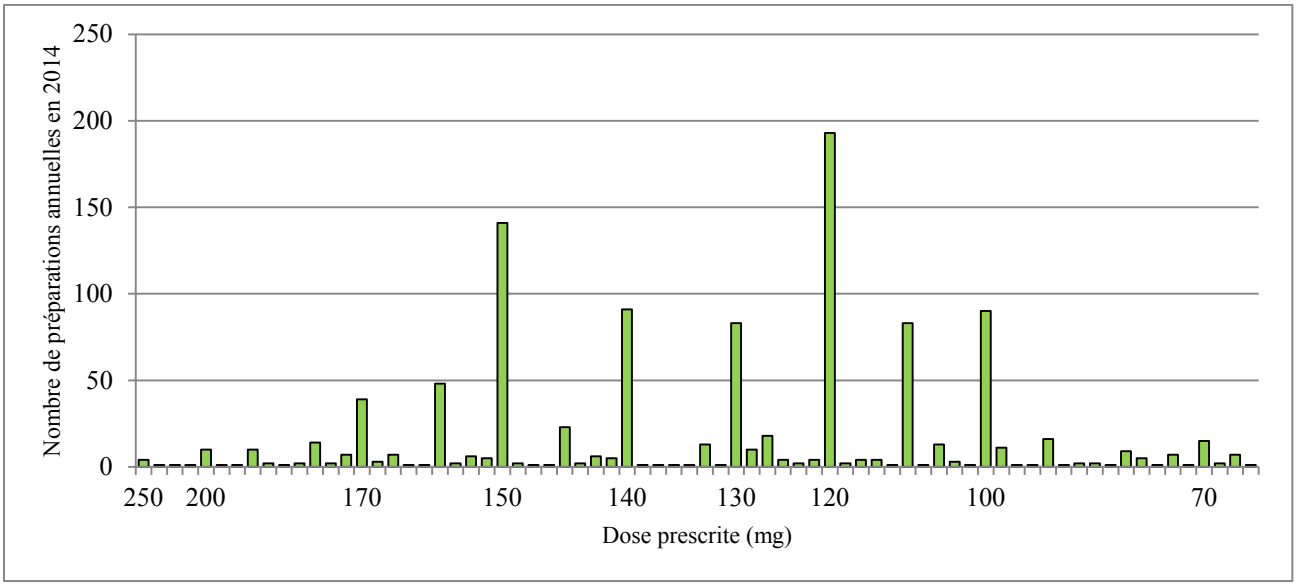


Figure 13 : Fréquence de préparation des doses d'oxaliplatine sur l'année 2014 au CHR.

Au total, 1 057 préparations ont été réalisées ce qui représente 72 doses différentes. L"étendue des doses est plus restreinte (de 63 mg à 250 mg). D"après ce graphique, la majorité est comprise dans l"intervalle 100 mg à 150 mg et deux doses sont majoritairement prescrites : 120 mg et 150 mg. Dans un premier temps, seuls ces deux doses sont converties en DS avec leur intervalle de couverture respectif. Le nombre de poches de G5 % d"oxaliplatine 120 mg et 150 mg éventuellement préparées si le DB avait été adopté en 2014 est ensuite évalué (Tableau IX).

Tableau IX : Schéma de « dose banding » des poches d'oxaliplatine et estimation de la production annuelle (2014).

Dose (mg)	***Couverture***		***Production***	
	Intervalle de dose (mg)	***Ecart maximal (%)***	***Nombre de poches annuelles estimé***	***Besoins couverts (%)***
120	115 - 130	7,7 %	324	30,7 %
150	140 - 160	7,1 %	333	31,5 %

Les deux DS définies permettent de couvrir chacune près d"un tiers des besoins. Au total, environ 600 préparations à DS permettent de répondre à 60 % des prescriptions d"oxaliplatine.

L'analyse rétrospective du nombre de DS potentiellement consommées par semaine permet de définir la consommation hebdomadaire moyenne (Tableau X). Pour chaque dose, le nombre quotidien est estimé en considérant qu'une semaine correspond à cinq jours de prescriptions.

Tableau X : Consommations hebdomadaire et quotidienne théoriques des doses standardisées de poches d'oxaliplatine en 2014 au CHR.

Dose (mg)	*Consommation moyenne hebdomadaire*	*Ecart-type*	*Max / Min*	*Consommation quotidienne estimée*
120	6,3	2,1	11 / 2	1,3
150	6,4	2,3	12 / 3	1,3

La fréquence de prescription est identique pour les deux DS (1,3 unités par jours). Par ailleurs l'écart-type et l'étendue sont relativement importants témoignant d'une fréquence de prescription irrégulière.

En tenant compte de la durée de stabilité des préparations diluées, le nombre d'unités à produire par série est estimé à partir de la consommation journalière. Dans un premier temps, des séries de dix unités par DS sont envisagées. Pour chacun des dosages, cela permet de répondre à 8 jours de prescriptions.

3.5 Création d'outils Excel® d'aide à l'analyse des doses standardisées

L'ensemble des données extraites du logiciel Chimio® sont traitées à l'aide du tableur Excel. Dans un double objectif d'uniformiser les résultats quelque soit la personne qui traite les données et de faciliter les analyses, trois fichiers Excel (accompagnés d'une fiche d'aide) sont créés :

1. Outil d'analyse des prescriptions de chimiothérapie : « ADoC »
2. Outil d'analyse des doses standardisées : « Adost »
3. Outils d'aide à la détermination de la taille des lots : « Detal »

3.5.1 Outil d'analyse des doses de chimiothérapies : « ADoC »

L'outil Excel « ADoC » permet, à partir de l'ordonnancier annuel, d'extraire l'ensemble des doses prescrites pour une molécule et une présentation données. Grâce à la représentation graphique des fréquences de prescription de chaque dose, il est facile de cibler les doses les plus prescrites permettant de définir les DS à produire et leur intervalle de couverture. Par ailleurs, un compteur permet d'estimer la proportion annuelle de prescriptions qui pourraient être arrondies à l'une des DS définies.

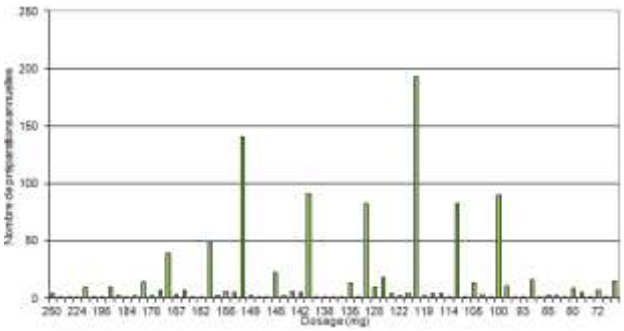
Ordonnancier extrait à partir du logiciel Chimio® vers Excel :
toutes molécules et toutes présentations confondues

	A	E	G	H	I	J	K	M
1	N° ordonnanci	Date	Service	Prescripteur	Patient	Produit	Dose	Solvant vecteur
2	138898	30/12/2013	MY-UMAC (chimios)			Trastuzumab	500.00 mg	CHLOR DE SODIUM 0.9 % Easyflex + 250 ml
3	138899	30/12/2013	MY-UMAC (chimios)			Cétuximab 5 mg/mL	400.00 mg	POCHE VIDE STERILE 100 ML PVC (sans)
4	138900	30/12/2013	MY-UMAC (chimios)			Doxorubicine solution	50.00 mg	GLUCOSE 5% Easyflex N 100 ml
5	138901	30/12/2013	MY-UMAC (chimios)			Bleomycine	20.00 mg	
6	138902	30/12/2013	MY-UMAC (chimios)			Vinblastine	11.50 mg	
7	138903	30/12/2013	MY-UMAC (chimios)			Dacarbazine	730.00 mg	GLUCOSE 5 % Easyflex + 250 ml
8	138904	30/12/2013	MY-UMAC (chimios)			Bortézomib voie SC	2.45 mg	
9	138905	30/12/2013	MY-UMAC (chimios)			Alemtuzumab	30.00 mg	
10	138906	30/12/2013	MY-UMAC (chimios)			Rituximab	600.00 mg	CHLOR DE SODIUM 0.9% Easyflex N 500 ml
11	138907	30/12/2013	MY-UMAC (chimios)			Doxorubicine solution	85.00 mg	GLUCOSE 5% Easyflex N 100 ml
12	138908	30/12/2013	MY-UMAC (chimios)			Cyclophosphamide	1 270.00 mg	GLUCOSE 5 % Easyflex + 250 ml
13	138909	30/12/2013	MY-UMAC (chimios)			Vincristine	2.00 mg	CHLOR DE SODIUM 0.9 % Easyflex + 100 ml
14	138912	30/12/2013	MY-HC ONCOLOGIE			Bleomycine	30.00 mg	
15	138913	30/12/2013	MY-HC ONCOLOGIE			Cisplatine solution	40.00 mg	CHLOR DE SODIUM 0.9 % Easyflex + 250 ml
16	138914	30/12/2013	MY-HC ONCOLOGIE			Étoposide	200.00 mg	CHLOR DE SODIUM 0.9% Easyflex + 1000 ml
17	138915	30/12/2013	MY-HC ONCOLOGIE			Bleomycine	30.00 mg	
18	138916	30/12/2013	MY-HC ONCOLOGIE			Cisplatine solution	45.00 mg	CHLOR DE SODIUM 0.9 % Easyflex + 250 ml

Préparations réalisées, tous dosages confondus,
pour une molécule (ici Oxaliplatine) et une forme (ici poches 250 et 500 mL) sélectionnées

N° ordonnanci	Date	Service	Prescripteur	Patient	Produit	Dose	Solvant vecteur
138971	31/12/2013	MY-HC HEP GASTRO EN			Oxaliplatine	170.00 mg	GLUCOSE 5 % Easyflex + 250 ml
139041	02/01/2014	MY-UMAC (chimios)			Oxaliplatine	72.00 mg	GLUCOSE 5 % Easyflex + 250 ml
139044	31/12/2013	MY-UMAC (chimios)			Oxaliplatine	105.00 mg	GLUCOSE 5 % Easyflex + 250 ml
139045	02/01/2014	MY-UMAC (chimios)			Oxaliplatine	150.00 mg	GLUCOSE 5 % Easyflex + 250 ml
139106	03/01/2014	MY-UMAC (chimios)			Oxaliplatine	150.00 mg	GLUCOSE 5 % Easyflex + 250 ml
139252	06/01/2014	MY-UMAC (chimios)			Oxaliplatine	180.00 mg	GLUCOSE 5 % Easyflex + 250 ml
139287	06/01/2014	MY-UMAC (chimios)			Oxaliplatine	160.00 mg	GLUCOSE 5 % Easyflex + 250 ml
139374	07/01/2014	MY-UMAC (chimios)			Oxaliplatine	250.00 mg	GLUCOSE 5 % Easyflex + 250 ml
139394	08/01/2014	MY-UMAC (chimios)			Oxaliplatine	110.00 mg	GLUCOSE 5 % Easyflex + 250 ml
139418	08/01/2014	MY-UMAC (chimios)			Oxaliplatine	155.00 mg	GLUCOSE 5 % Easyflex + 250 ml
139460	08/01/2014	MY-UMAC (chimios)			Oxaliplatine	120.00 mg	GLUCOSE 5 % Easyflex + 250 ml
139468	09/01/2014	MY-UMAC (chimios)			Oxaliplatine	150.00 mg	GLUCOSE 5 % Easyflex + 250 ml
139474	09/01/2014	MY-UMAC (chimios)			Oxaliplatine	124.00 mg	GLUCOSE 5 % Easyflex + 250 ml
139539	10/01/2014	MY-UMAC (chimios)			Oxaliplatine	130.00 mg	GLUCOSE 5 % Easyflex + 250 ml
139543	10/01/2014	MY-UMAC (chimios)			Oxaliplatine	110.00 mg	GLUCOSE 5% Easyflex + 500 ml

Représentation graphique de la fréquence de préparation des doses pour la molécule et présentation choisies.



Compteur et estimation de la proportions de doses couvertes par une dose standardisée.

A l'année						Total
Dose standard	Intervalle Supérieur	Intervalle Inférieur	Unités produites N	Unités produites %	Besoins couverts	1057
150	160	140	333	31,5%	62,2%	
120	130	115	324	30,7%		
Hors cible			400	37,8%		

Figure 14 : Présentation des résultats de l'extraction de l'ordonnancier annuel dans le fichier Excel « ADoC ».

3.5.2 Outil d'analyse des doses standardisées : « ADost »

Comme cela a été présenté dans l'exposé, dans le cadre du DB, une fois les DS définies, une analyse rétrospective hebdomadaire du nombre potentiel de préparations réalisées permet d'avoir une idée de la consommation des doses définis et de la régularité

des prescriptions. Alors que cela était réalisé manuellement, l'outil Excel « ADost » permet, pour une spécialité définie, fabriquée dans un ou plusieurs solvants (3 maximum), et sur une période donnée de :

- compter chaque semaine le nombre de DS qui auraient été fabriquées si le principe du DB avait été mis en place sur la période concernée,
- résumer les données sous forme de 1) tableau croisé dynamique, 2) graphique afin de faciliter leur traitement ultérieurement.

Le fichier Excel se présente de la façon suivante :

- 1 feuille « Récapitulatif » sur laquelle figurent :
  - les données utiles à l'extraction des données : spécialité d'intérêt, solvant(s), doses arrondies définies et leur intervalle de couverture
  - un résumé des données extraites sous forme de tableau croisé dynamique et de graphique.

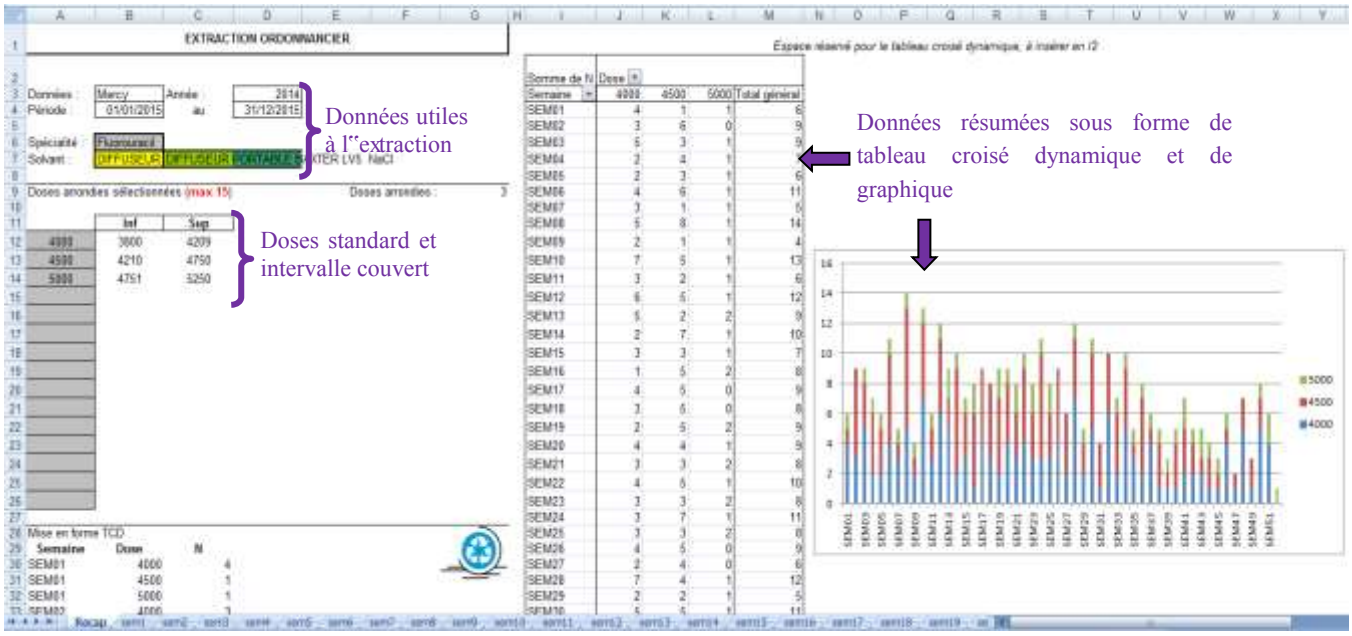


Figure 15 : Feuille récapitulative de l'outil Excel « ADost ».

- 52 feuilles « Sem 1 à 52 » correspondant aux données extraites de l'ordonnancier hebdomadaire. Automatiquement, une macro permet d'extraire les lignes de l'ordonnancier correspondant aux critères fixés (spécialité et solvant) puis de compter les doses appartenant à chaque intervalle couvert par une DS.

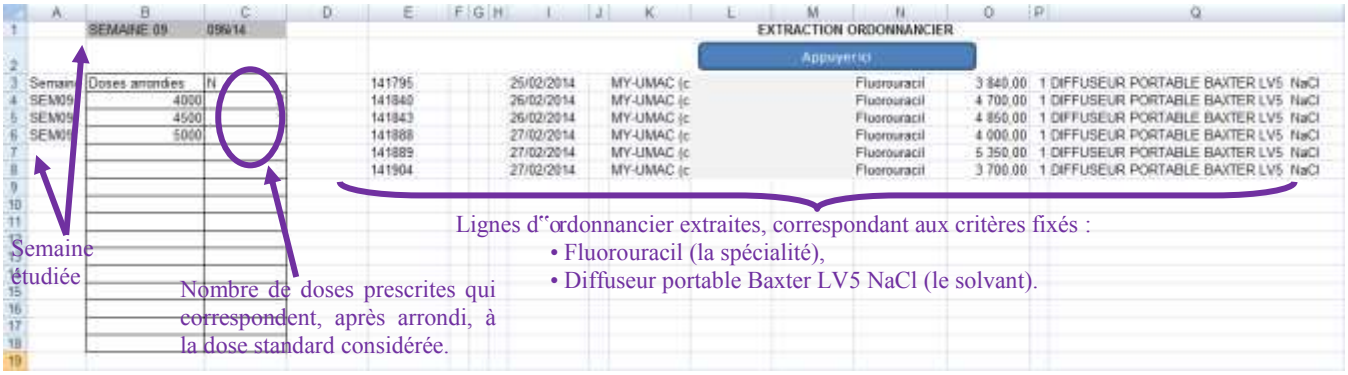


Figure 16 : Feuille de l'outil Excel « Adost » correspondant aux données extraites à partir de l'ordonnancier de la semaine 9.

Les données extraites permettent de visualiser qualitativement et quantitativement les fréquences hebdomadaires potentielles pour chaque DS et ainsi estimer la taille des séries à produire.

Une fiche d'aide à l'utilisation de ce fichier Excel a été créée pour permettre son utilisation par tous.

3.5.3 Outils d'aide à la détermination de la taille des lots : « Detal »

L'outil « Détal » permet, après avoir renseigné la durée de stabilité et la consommation quotidienne estimée de la DS, d'évaluer la taille des séries ou la fréquence de production.

Le principe de calcul est le suivant : la durée considérée est convertie en jours effectifs de prescriptions (7 jours correspondant à 5 jours effectifs de prescription), qui sont multipliés par la consommation quotidienne moyenne définissant ainsi la quantité nécessaire (par arrondi inférieur à l'unité) pour couvrir les besoins sur cette période. En suivant le raisonnement inverse, il est possible, pour une série de taille définie, de calculer le nombre de jours de prescriptions couverts.

Un seuil de déclenchement qui correspond au nombre minimal de jours de prescription à couvrir peut être considéré dans le raisonnement.

DETAL : Molécule ***Oxaliplatine***

Présentation **Poches G5%**

Stabilité : 28 jours soit 20,0 jours de prescription

Dose	Conso journalière	Soit sur les 20 jours de prescription	Seuil de déclenchement (jours à couvrir)	Taille d'une série (arrondi inf)	
150	1,3	26,0	0	26	
Pour N =	26	seuil atteint en 20,0	jours de prescription	soit	**28,0** jours
	10	8,0			**11,2** jours
	7	seuil atteint en 5,0	jours de prescription	soit	7,0 jours
	14	10,7			15,0 jours

Figure 17 : Feuille de calcul du fichier Excel « Detal ».

Compte-tenu des irrégularités de prescriptions observées d'une semaine à l'autre, les chiffres obtenus à partir de cette feuille de calcul ne sont que des approximations. Ils

permettent, dans le cadre du développement d"une méthode, d"avoir une idée de la taille des séries qui peuvent être envisagées permettant ainsi de choisir les consommables en conséquence.

4 Discussion et conclusion

Malgré un développement important au Royaume-Uni [16] appuyé par ses nombreux avantages, le DB reste peu développé en France. En effet, du fait de l"absence d"alternatives validées, la prescription d"anticancéreux en fonction la SC reste la règle d"or même si cette pratique est de plus en plus remise en cause. Le but de cette étude était de sélectionner des molécules candidates à la mise en place du DB au CHR Metz-Thionville.

Les critères d"éligibilités principaux (consommation et stabilité) sont ceux pris en compte dans la majorité des études mais se sont révélés être restrictifs. En effet, sur 79 molécules différentes produites, seules onze répondent à ces deux critères. Compte tenu de la diversité des spécialités en oncologie et d"une part importante de l"hématologie multipliant protocoles et molécules, l"activité des deux hôpitaux a été prise en compte pour atteindre plus facilement le seuil de 520 préparations annuelles. La stabilité, souvent courte des molécules diluées est aussi un frein à l"extension du DB. Il est alors important que les industriels fournissent des données de stabilité qui vont au delà des 24 H souvent précisées dans le RCP. Aussi la congélation apparaît comme un moyen de conservation des anticancéreux intéressant à condition que les protocoles de congélation et décongélation soient bien définis et standardisés. Un point rarement abordé est la stabilité du dispositif contenant la solution diluée : il est en effet pertinent de se poser la question de son intégrité après plusieurs jours de stockage. Dans le cas des diffuseurs, l"étirement de l"élastomère pendant plusieurs jours semble influencer sa capacité à assurer l"écoulement de la solution qu"il contient mais cet impact est jugé négligeable.

A propos des critères secondaires, ils ont été choisis arbitrairement afin de restreindre le nombre de candidats potentiels. En effet dans cette première étape de développement, l"objectif est d"évaluer la mise en place du DB avec un automate. En cas de montée en charge de l"activité, ces critères peuvent être assouplis afin d"élargir le nombre de molécules candidates. De même les séries manuelles peuvent être envisagées auquel cas les anticorps monoclonaux (rituximab…) et les molécules onéreuses (bortézomib) auront toute leur place.

Quatre molécules se dégagent comme étant des candidats potentiels au DB avec une production automatisée : 5FU, oxaliplatine, carboplatine et paclitaxel. Dans un premier temps, seuls les diffuseurs de 5FU et les poches d"oxaliplatine sont pris en compte car le protocole FOLFOX est l"un des protocoles les plus prescrits. Par ailleurs, la standardisation de ces deux molécules a déjà été décrite dans la littérature [16,33,47]. En revanche, pour le carboplatine, contrairement aux autres anticancéreux, la posologie n"est pas adaptée à la SC mais au débit de filtration glomérulaire [19]. Comme efficacité et toxicité sont directement

corrélées à ce paramètre, le mode de calcul des posologies de carboplatine n‟est pas remis en cause. Il en est de même pour le paclitaxel, dont la clairance est directement corrélée à la SC. Il apparaît ainsi difficile d‟appliquer le principe de DB pour ces deux candidats.

Pour les diffuseurs, trois DS sont retenues : 4 000 mg, 4 500 mg et 5 000 mg permettant, avec une couverture de 3 800 mg à 5 250 mg, de répondre à 70 % des prescriptions. Dans le cas des poches d‟oxaliplatine, 60 % des prescriptions peuvent être remplacées par deux DS : 120 mg et 150 mg. Il a fallu trouver un compromis entre couverture des besoins et taille des intervalles : le DB est intéressant si un minimum de DS répond à un maximum des besoins. Pour ce faire, les intervalles pour chaque dose ont été étirés jusqu‟à un écart maximum de 7,7 %. Ainsi, le pré-requis pour prendre en compte ces résultats est que l‟équipe médicale accepte ces écarts. Dans la littérature, des écarts jusqu'à 10 % entre dose calculé et DS ont été mentionnés [39].

L‟analyse des consommations des deux spécialités ont permis d‟estimer des tailles de séries de plus de vingt unités par séries. Cependant, compte tenu de l‟irrégularité des prescriptions, il a été décidé de produire des séries plus petites et plus fréquentes pour éviter les destructions de préparations fabriquées mais non dispensées pendant la durée de stabilité. Ainsi, à cette étape du développement, pour les diffuseurs de 5FU et les poches d‟oxaliplatine, quelque soit la DS considérée, les séries réalisées à l‟avance sont composées de dix unités.

TROISIÈME PARTIE :

RÉALISATION DES SÉRIES :

COMPARAISON DE DEUX AUTOMATES DE PRODUCTION

1 Contexte et objectifs

L'étude des candidats au DB a permis de distinguer huit molécules (anticorps monoclonaux exclus) en ne considérant que les critères principaux de volume de production et de stabilité. Cela représente près de 11 200 préparations annuelles réparties en 89 % de poches et 11 % de diffuseurs. Dans un objectif d'optimisation des temps de production et de diminution de la pénibilité des préparations, l'utilisation d'une pompe semi-automatique est envisagée. Deux pompes nous sont prêtées pour la durée de l'étude :

- Pompe medOC 4xx ESP de la société ICU Medical [52]
- Pompe Repeater de la société Baxter [53]

Les deux automates ont été présentés par leur représentant respectif à l'aide de démonstrations, de visites sur sites ou lors de journées d'échanges avec des PUI les utilisant. Après une prise en main sur paillasse pour se familiariser avec chacune, les deux pompes sont installées sous isolateur afin d'étudier les procédés de fabrication semi-automatisée. Deux types de préparations sont considérés : les poches avec l'exemple des poches d'oxaliplatine et les diffuseurs de 5FU. Trois axes de travail sont développés :

- valider l'adaptation de la pompe pour la préparation des chimiothérapies qui sont des médicaments à marge thérapeutique étroite, stériles et contenant des substances dangereuses,
- développer et valider les méthodes de préparation de diffuseurs et de poches,
- comparer les deux automates sur les plans techniques et économiques.

La finalité est d'étudier la faisabilité et la pertinence de la mise en place d'une production semi-automatisée et de choisir la pompe qui répond le mieux à nos besoins.

2 Matériel et méthodes

2.1 Matériel

2.1.1 Matériel de production

L'ensemble des manipulations et séries est réalisé sous l'isolateur quatre postes de l'UPCC. Cet isolateur est muni de deux sas de stérilisation indépendants, permettant le transfert du matériel et des produits, et utilise un système de stérilisation à l'acide peracétique. Il répond aux exigences réglementaires (BPP) et normatives (NF ISO 14544, NF S 90-351) d'une ZAC classe A (ISO 5).

Les spécialités, solvants et contenants utilisés sont ceux habituellement employés pour la fabrication :

- Fluorouracile 50 mg/mL – Flacons 100 mL (Accord)

- Oxaliplatine 5 mg/mL – Flacons 20 mL (Accord)
- Chlorure de sodium 0,9 % – Poches Easyflex (Macopharma)
- Glucose 5 % – Poches Easyflex et Freeflex (Macopharma)
- Diffuseurs FOLFusor LV 5 mL/H (ref 2C4009K, Baxter)
- Poches vides 250 mL Easyflex (Macopharma)

Pour la production en séries, les consommables communs supplémentaires utilisés sont :

- Spike CH70 (ICU Medical [52])
- Trocart pour poche CH14 (ICU Medical [52])
- Poche vide 3 L EVA Infusion Bag (ref EF SN2300, ICU Medical [52])
- Valve Tego® (ref D1000, ICU Medical [52])
- Valve NanoClave® Connector (ref 011-A1000, ICU Medical [52])

Dans le cadre des différents essais de qualification des automates, les produits utilisés sont :

- Bouillon trypticase-soja – flacons 100 mL (Biomérieux)
- Fluorescéine sodique 500 mg/mL – Ampoules 5 mL (Faure)

2.1.2 Pompe medOC et accessoires

La pompe medOC 4xx ESP micro est un système de pompage avec seringues, conçu pour le transvasement de médicaments et solutés liquides pour le remplissage de poches, seringues et diffuseurs. Ce système est composé de trois éléments séparés (Figure 18) :

- unité centrale sur laquelle sont montées les quatre seringues servant au transvasement des liquides (unité de pompage),
- clavier externe permettant de commander et régler la pompe,
- boitier système, à l"interface entre les deux éléments précédents, dans lequel sont logées l"alimentation électrique et l"électronique de commande.

Des modules supplémentaires sont disponibles :

- pédale à pied qui permet de lancer / arrêter le remplissage,
- détecteurs de liquide FLC (Figure 19) qui permettent d"éviter tout fonctionnement lorsque les réservoirs sont vides. Chaque détecteur s"adapte sur un système de prélèvement, lorsque le niveau de ce dernier est plus bas que le détecteur la pompe s"arrête.

Figure 18 : Modules de la pompe semi-automatique medOC.

Le principe de fonctionnement de l"automate est le suivant : la seringue aspire en amont le principe actif (contenu dans un flacon) ou le solvant (contenu dans une poche) qui est ensuite transvasé en aval dans un contenant final (poche, diffuseur, seringue) (Figure 19). Les tubulures sont adaptées en fonction du montage réalisé : elles peuvent être simples ou multiples permettant de relier plusieurs canaux à un seul contenant en amont ou en aval afin de réaliser des mélanges. Les canaux peuvent travailler en différé ou simultanément.

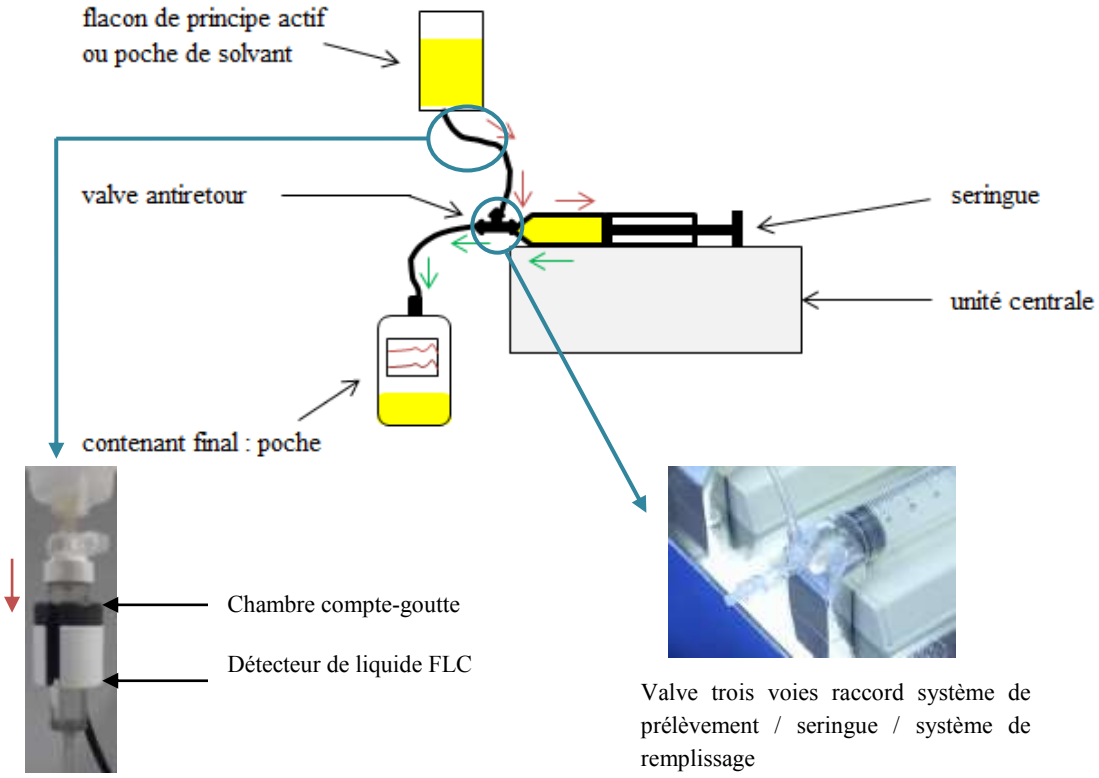


Figure 19 : Schéma simplifié du principe de fonctionnement de la pompe medOC (vue de coté).
→ : sens du liquide (aspiration) **→ : sens du liquide (transvasement)**

Le travail sur paillasse a permis de définir l'ensemble des tubulures et accessoires nécessaires pour la réalisation de diffuseurs de 5FU et de poches d'oxaliplatine. Un travail important a été fait sur les accessoires afin d'assurer un système clos pour limiter au maximum l'exposition des manipulateurs aux cytotoxiques. Les kits et accessoires utilisés sont les suivants :

- Kit 011-N1029 (ICU Medical)
- Kit 011-H3701 (ICU Medical)
- Kit 011-N1030 (ICU Medical)

2.1.3 Pompe Repeater et accessoires

La pompe Repeater 099E est un système de pompage péristaltique conçu pour le remplissage de poches, seringues, diffuseurs à partir de médicaments et solutés liquides. Elle est constituée d'un unique élément présentant sur sa face avant un clavier numérique, permettant de commander et régler la pompe, ainsi qu'un écran. Sur le dessus de la pompe, un logement contient le galet rotatif qui assure le transvasement du liquide lorsque la tubulure est installée (Figure 20).

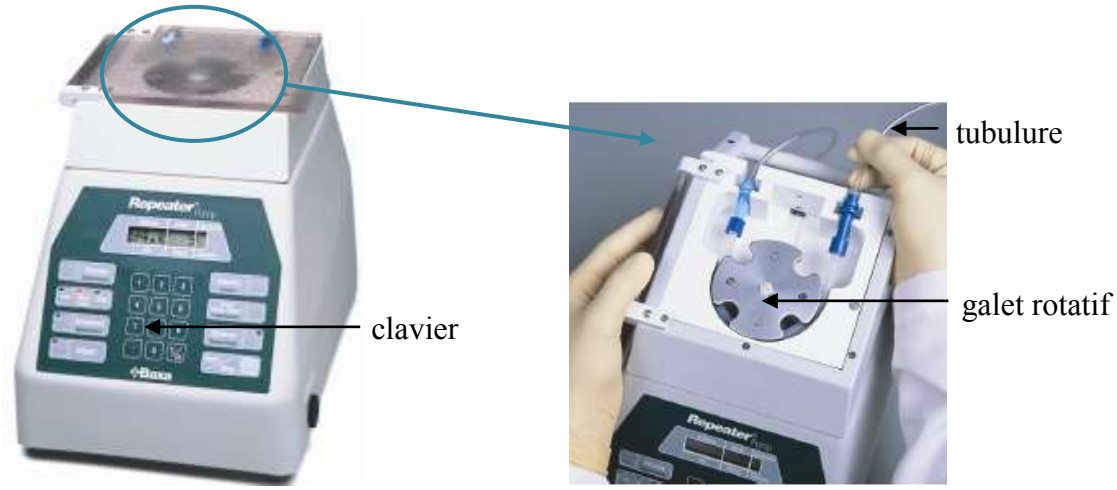


Figure 20 : Pompe semi-automatique Repeater (vue de face et vue du dessus).

Le principe de fonctionnement de la pompe est le suivant : un flacon de principe actif ou une poche de solvant est connecté en amont de la tubulure, un contenant final (poche, diffuseur, seringue) est connecté en aval, et la rotation du galet sur la tubulure permet de transvaser le liquide (Figure 21). Plusieurs facteurs peuvent impacter la précision du volume tels que la viscosité du liquide, la pression imposée à la sortie (taille de la seringue, présence d'un filtre, ballonnet élastomérique du diffuseur…), ou la vitesse. Ainsi, avant utilisation et après tout changement dans le montage, une calibration manuelle de l'automate est nécessaire. Celle-ci se fait de la façon suivante : un volume nominal est programmé, le volume réellement délivré est lu à la seringue par l'opérateur et l'écart par rapport au volume demandé est renseigné ce qui permet à la pompe de s'ajuster.

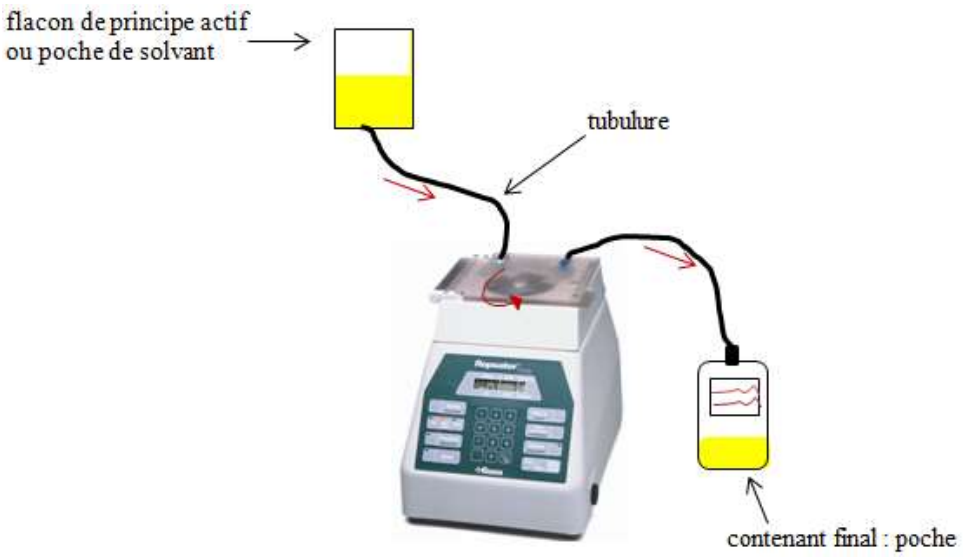


Figure 21 : Schéma simplifié du principe de fonctionnement de la pompe Repeater.
→ : sens du liquide

La pompe ne possède qu'un seul canal ce qui limite les possibilités de montage. Les accessoires utilisés sont les suivants :

- tubulure « petit volume » (ref 331, Baxter)
- spiros® (ref CH 2000S – PC, ICU Medical [52])

2.1.4 Appareillage d'analyse

2.1.4.1 Multispec®

L'automate utilisé à l'hôpital Mercy pour le contrôle analytique des chimiothérapies est le Multispec® (Microdom – Icône Services) [69]. Il couple deux techniques permettant d'identifier et doser les spécialités médicamenteuses diluées dans leur solvant : la spectrophotométrie UV / visible et la spectrophotométrie IRTF.

Deux gammes d'étalonnage sont réalisées et enregistrées selon les modes opératoires en vigueur. La première correspond au 5FU avec une gamme de concentrations de 0 à 50,0 mg/mL, préparée dans du NaCl 0,9 %. La seconde, correspond à l'oxaliplatine avec une gamme de concentrations de 0 à 2,0 mg/mL, préparée dans le G5 %. Les dosages sont effectués à 1527 nm dans le cas du 5FU et à 245 nm pour l'oxaliplatine. Les tests de justesse, répétabilité et reproductibilité (d'après ICH [70]) ont été réalisés pour valider la méthode avant l'analyse des échantillons.

2.1.4.2 Balance

L'ensemble des pesées est réalisé avec une balance de précision Mettler (PE 3600), contrôlée et étalonnée chaque année (dernière qualification : 07/2015). Un contrôle avec des poids étalons (100,0 g et 300,0 g) est effectué avant chaque utilisation.

2.2 Méthodes appliquées

2.2.1 Qualification des automates

Avant de développer une nouvelle méthode de fabrication avec un automate, il est nécessaire de vérifier que celui-ci est adapté à la préparation des chimiothérapies. Ainsi, pour la qualification de chacune des pompes, trois critères sont évalués :

- justesse des volumes de remplissage,
- étanchéité du montage,
- asepsie de la méthode.

2.2.1.1 Justesse des volumes de remplissage

La justesse et la répétabilité des volumes délivrés sont vérifiées en réalisant une série de dix remplissages de quatre à cinq volumes nominaux définis.

- Dans le cas de la pompe medOC, le remplissage s"effectue avec des seringues pouvant transférer un volume maximal de 50 mL par aspiration. Les volumes définis sont : 10 mL, 25 mL, 50 mL, 100 mL, et 250 mL.
- Dans le cas de la pompe Repeater, le remplissage est péristaltique, ainsi le volume est transféré en une unique étape. Les volumes définis sont : 10 mL, 100 mL, 175 mL, 250 mL.

Le remplissage est effectué avec du NaCl 0,9 % (d = 1,0). Le volume réellement délivré par les pompes est calculé par pesée différentielle, entre le contenant vide et le contenant rempli, à l"aide de la balance de précision.

Pour la pompe medOC, les quatre canaux sont testés à vitesse moyenne (150 mL/min). Dans le cas de la pompe Repeater trois vitesses sont testées : Low 5, Med 5 et High 5. Entre chaque série, une calibration de la pompe est réalisée avec un volume de calibration de 40 mL.

Pour chaque série, la moyenne, l"écart-type et le coefficient de variation sont calculés.

2.2.1.2 Étanchéité du montage

L"étanchéité est prouvée à l"aide d"un agent fluorescent en solution : la fluorescéine. Le contenu de flacons de principe actif, auxquels est ajouté la solution fluorescente, est transféré dans des poches et diffuseurs. Les expériences sont réalisées selon les préconisations des fournisseurs des pompes : spiros® préinstallés sur les tubulures de la pompe medOC et tubulure aux extrémités non-obturées pour la pompe Repeater. Cinq transferts sont réalisés avec chaque automate. A chacune des étapes, les traces de fluorescéine sont révélées par détection UV au niveau :

- de chaque extrémité des tubulures,

- du système de prélèvement installé sur le flacon,
- de la connexion du diffuseur ou de la poche,
- des compresses utilisées
- des gants,
- du poste de travail.

La contamination cytotoxique est appréciée qualitativement par la présence de spots fluorescents.

2.2.1.3 Asepsie de la méthode

Les anticancéreux injectables sont préparés selon une méthode dite aseptique en système clos. D"après les BPP, la préparation aseptique signifie que la stérilité du produit final est obtenue en utilisant des composants stériles (matières premières, articles de conditionnement) au sein d"installations conçues pour empêcher la contamination microbienne. Dans le cas d"un système clos, le produit stérile est transvasé d"un contenant à l"autre de telle façon à ce que « les systèmes de fermeture des contenants et le matériel de transfert restent en place pendant tout la durée du processus de transfert, uniquement assuré par une aiguille stérile, une tubulure stérile ou tout autre dispositif de transfert stérile » [5]. En résumé, il n"y a pas de stérilisation finale, la stérilité du produit fini est assurée par l"utilisation de produits déjà stériles et d"une technique permettant de les maintenir stériles.

La validation microbiologique du procédé de préparation est évaluée par un test de répartition aseptique (TRA) aussi appelé media-fill test (MFT). D"après les BPP (§ 6.7) , « 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 » [5]. Ce test permet de valider la méthode de préparation des anticancéreux réalisée avec la pompe automatique et de rendre compte des éventuelles contaminations issues de l"automate et des manipulations des PPH. D"après les recommandations un TRA se déroule sur trois jours consécutifs. Une série de chaque spécialité doit être réalisée selon les mêmes modes opératoires que les séries normales, mais en remplaçant le principe actif par du bouillon de culture trypticase-soja. Les simulations sont réalisées dans des situations dites de « worst-case » (fin de journée, temps limité…). Un témoin positif et un témoin négatif sont réalisés pour comparaison [71].

A ce stade du développement, pour chacune des pompes, un TRA partiel validera l"intégrité des montages à l"égard d"éventuelles contaminations microbiologiques. Quelque soit la préparation, le mode opératoire envisagé (détaillé plus loin) se déroule en deux étapes : préparation d"une poche mère puis répartition de cette poche mère dans des poches ou diffuseurs. Les point critiques de la méthode sont les connexions / déconnexions des flacons de principe actif, des poches de solvant et des différents contenants finaux. Ainsi, le TRA se décompose en deux tests simulant chacun une étape du procédé. Pour le premier test mimant l"étape de préparation de la poche mère : le contenu de flacons contenant du

bouillon trypticase soja est transféré par la pompe dans une poche mère en réalisant seize connexions / déconnexions. Pour le second test représentant l"étape de préparation des poches filles : une poche mère est préparée de la même façon puis son contenu est transvasé à l"aide de l"automate dans dix poches filles. Un premier flacon de bouillon servant de témoin positif est inoculé alors qu"aucune opération n"est réalisée sur le second flacon servant de témoin négatif. Les préparations obtenues sont mises à incuber : 7 jours à l"étuve (32,5 ± 2,5 °C) puis 7 jours à température ambiante (22,5 ± 2,5 °C). Des lectures sont effectuées après 3 jours (J3), 7 jours (J7) et 14 jours (J14). S"il y a apparition d"une turbidité dans la solution préparée, cela signifie qu"il y a eu contamination pendant le procédé de remplissage. A l"inverse, une préparation non contaminée reste limpide. Pour valider l"asepsie de la méthode, il faut observer une absence absolue de contamination pour chaque remplissage et valider les témoins (absence de turbidité dans le cas du témoin négatif, turbidité dans le cas du témoin positif).

2.2.2 Validation des procédés de fabrication

2.2.2.1 Diffuseurs de 5FU

Seule la préparation du dosage 4000 mg est considérée dans cet exposé. Le mode opératoire envisagé se décompose en deux étapes :

- Préparation d"une poche mère de 3 L avec un mélange 5FU / NaCl 0,9 % à la concentration souhaitée de 16,26 mg/mL.
- Remplissage de dix diffuseurs : d"abord purge avec du NaCl 0,9 % (10 mL) puis remplissage avec le mélange (246 mL).

i Pompe medOC

La préparation des diffuseurs avec la pompe medOC s"effectue selon le mode opératoire préalablement établi, schématisé dans la Figure 22. Les manipulations sont effectuées en utilisant la vitesse medium. Les canaux 3 et 4 (kit 011-N1029) sont d"abord mobilisés pour la préparation de la poche mère. La purge des diffuseurs est réalisée en conservant ce même montage mais en n"utilisant que le canal NaCl. Ensuite la seconde étape de remplissage des diffuseurs est effectuée sur le canal 1 (kit 011-H3701).

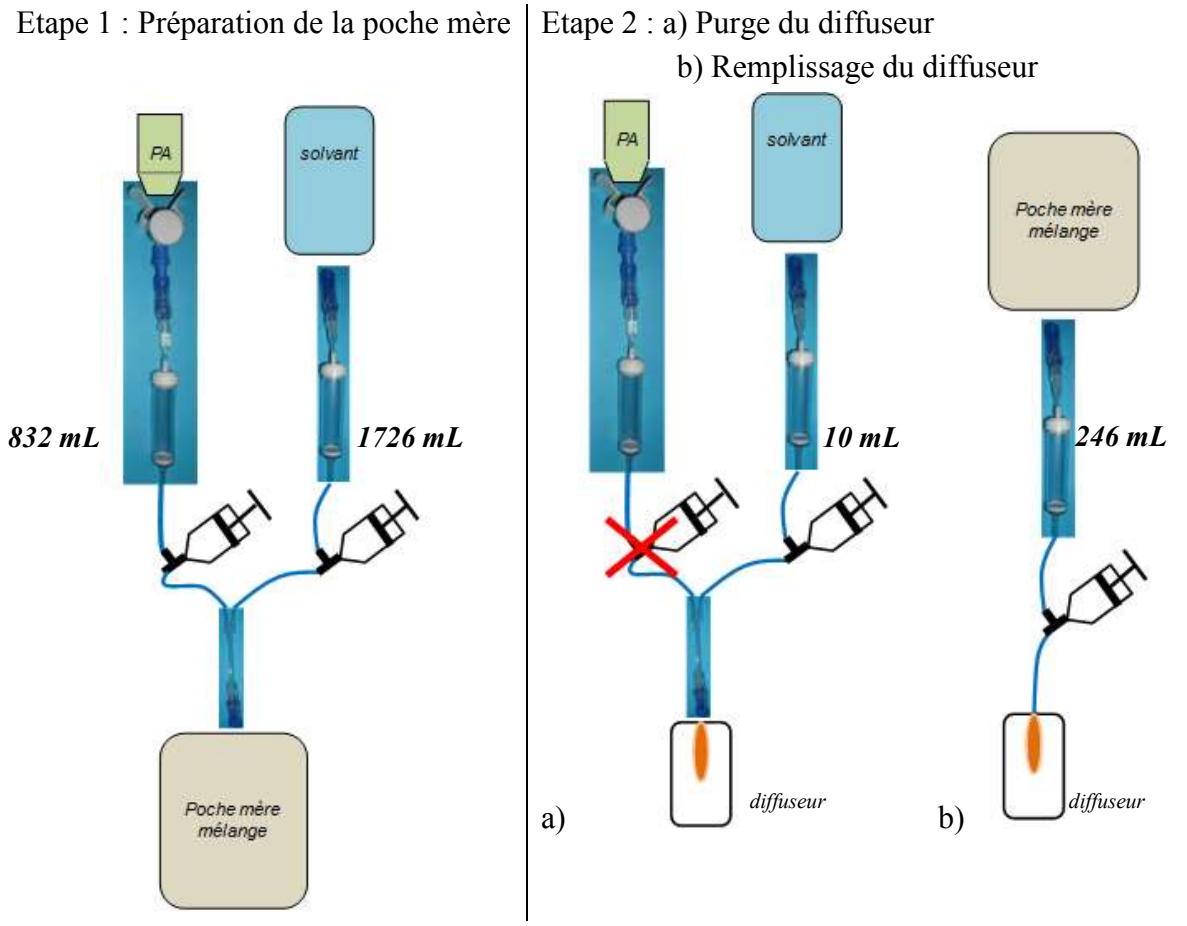
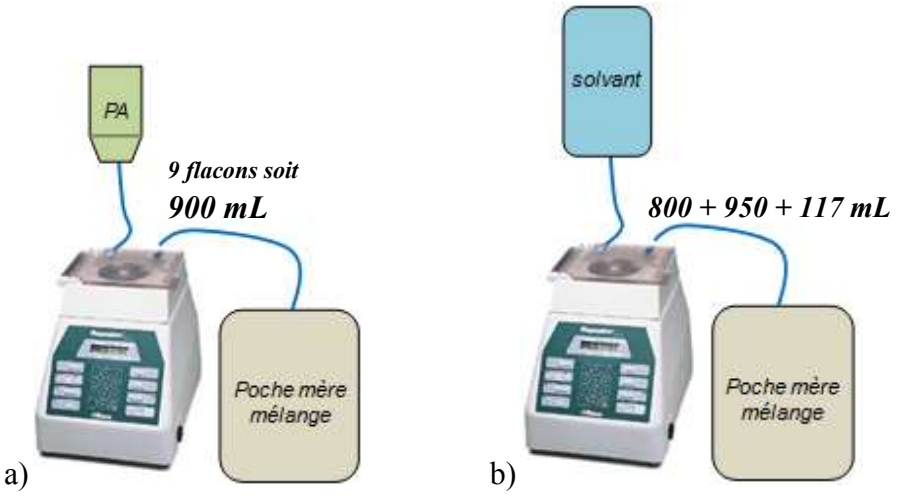


Figure 22 : Schéma du montage de la préparation de diffuseurs en série avec la pompe medOC.

ii Pompe Repeater

Les diffuseurs sont produits avec la pompe Repeater selon le mode opératoire préalablement établi (Annexe N°2), schématisé dans la Figure 23. Pour la préparation de la poche mère, les transferts de liquides sont réalisés à vitesse High 5. Cette même vitesse est utilisée pour purger les diffuseurs avec le NaCl 0,9 % puis une vitesse plus faible (Med 5) est utilisée pour le remplissage des diffuseurs avec le mélange.

Etape 1 : a) Remplissage poche mère avec principe actif
b) Remplissage poche mère avec solvant



Etape 2 : a) Purge du diffuseur
b) Remplissage du diffuseur

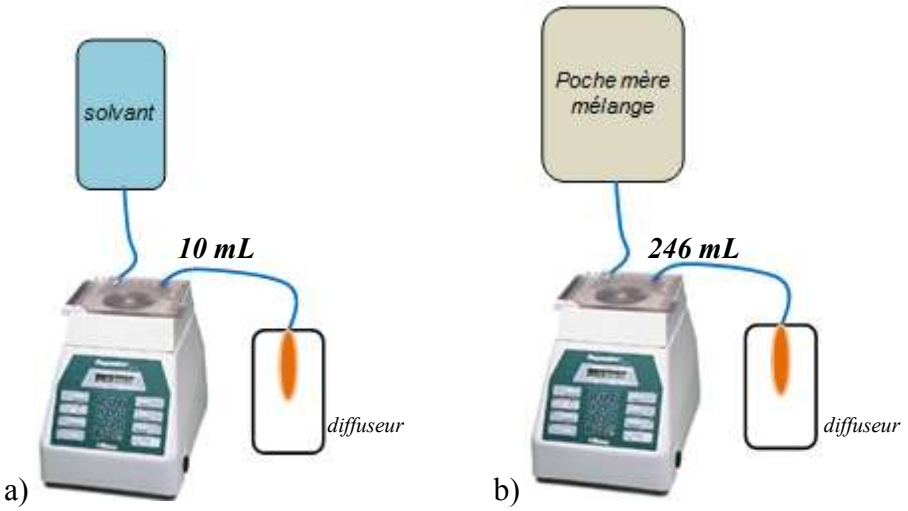


Figure 23 : Schéma du montage pour la préparation de diffuseurs en série avec la pompe Repeater.

iii Contrôles effectués

La réalisation de trois séries répondant aux spécifications permet de valider la méthode. Les contrôles effectués sont le contrôle de la concentration de la poche mère, et le contrôle gravimétrique des diffuseurs :

- Contrôle de la concentration de la poche mère : 1,2 mL sont prélevés de la poche mère et mis dans un vial. Une identification et une quantification sont réalisées à l‟aide du Multispec® devant confirmer que le principe actif utilisé est le 5FU et que la concentration du mélange est comprise dans un intervalle de 5 % autour de la concentration cible soit : [15,5 - 17,0 mg/mL].

- Contrôle gravimétrique des diffuseurs par pesée différentielle :
  - Préalablement : la masse théorique est définie par pesée (en triplicate) d‟un diffuseur vide avec son emballage, muni d‟un bouchon et d‟une valve

NanoClave® Connector (cas des préparations avec la pompe medOC), majoré de la masse du volume théorique de 256 mL (d = 1,0). L"intervalle de tolérance est fixé à ± 5 % de la masse théorique (Tableau XI).

Tableau XI : Spécifications du contrôle gravimétrique des diffuseurs de 5FU selon la méthode de préparation utilisée.

Méthode	*Masse théorique d'une préparation finie (mg)*	*Spécifications (mg)*
Pompe medOC (avec valve NanoClave® Connector)	327,5	[311,5 – 343,5]
Pompe Repeater (sans valve NanoClave® Connector)	326,3	[310,0 – 340,0]

- Contrôle en fin de production : chaque diffuseur (dans son emballage) est pesé et sa masse doit appartenir à l"intervalle fixé.

2.2.2.2 Poches d'oxaliplatine

Seule la préparation du dosage 150 mg est considérée dans cet exposé. Le mode opératoire envisagé se décompose en deux étapes :

- Préparation d"une poche mère de 3 L avec un mélange oxaliplatine / G5 % à la concentration souhaitée de 0,54 mg/mL.
- Remplissage de dix poches filles vides : pose d"une tubulure purgée de G5 % et clampée, puis remplissage avec 280 mL du mélange. La pose d"une tubulure purgée avec du solvant permet de limiter l"exposition aux cytotoxiques du personnel soignant lors de l"administration.

i Pompe medOC

La préparation des poches d"oxaliplatine avec la pompe medOC est réalisée selon le mode opératoire préalablement établi, schématisé dans la Figure 24. Les manipulations sont effectuées en utilisant la vitesse medium. Comme le volume d"un flacon est inférieur au volume d"une seringue (50 mL), la chambre compte-goutte est vide avant que la seringue n"ait effectué une aspiration complète et de ce fait, avec les détecteurs de liquide FLC la pompe s"arrête souvent. Ainsi, une étape préliminaire consistant à transférer l"ensemble des flacons d"oxaliplatine dans une poche vide est réalisée sur le canal 1 (kit 011-H3701) sans installer le détecteur de liquide. Les canaux 2 et 3 (kit 011-N1029) sont ensuite mobilisés pour la préparation de la poche mère puis le canal 4 (second kit 011-H3701) est utilisé pour le remplissage des poches filles.

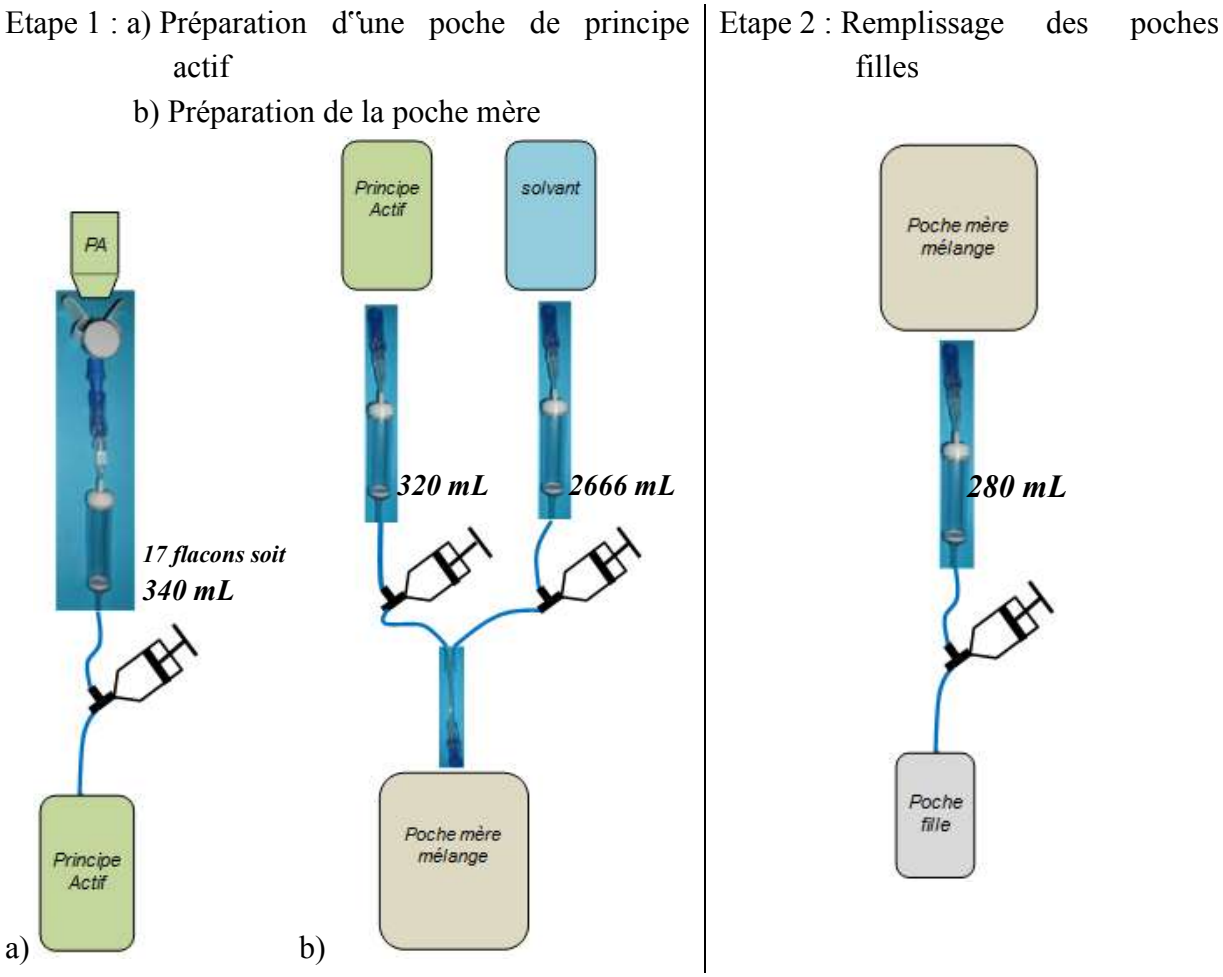


Figure 24 : Schéma du montage pour la préparation de poches en série avec la pompe medOC.

ii Pompe Repeater

La préparation des poches d'oxaliplatine avec la pompe Repeater est réalisée selon le mode opératoire préalablement établi, schématisé dans la Figure 25. Pour les deux étapes, la vitesse High 5 est utilisée.

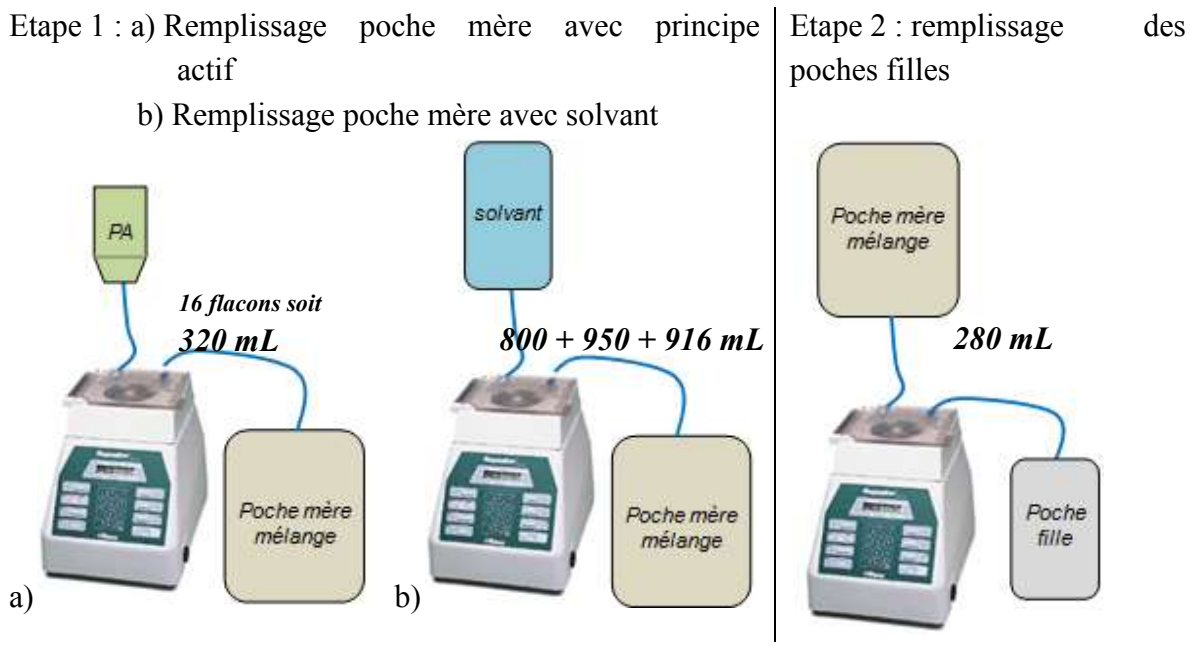


Figure 25 : Schéma du montage pour la préparation de poches en série avec la pompe Repeater.

iii Contrôles effectués

La réalisation de deux séries répondant aux spécifications permet de valider la méthode. Les contrôles effectués sont le contrôle de la concentration de la poche mère et le contrôle gravimétrique des poches.

- Contrôle de la concentration de la poche mère : 1,2 mL sont prélevés de la poche mère et mis dans un vial. Une identification et une quantification sont réalisées à l"aide du Multispec® devant confirmer que le principe actif utilisé est l"oxaliplatine et que la concentration du mélange est comprise dans un intervalle de 5 % autour de la concentration cible soit : [0,51 – 0,56 mg/mL].
- Contrôle gravimétrique des poches par pesée différentielle :
  - Préalablement : la masse théorique est définie par pesée d"une poche de 250 mL vide, munie d"une tubulure de perfusion remplie de solvant et d"un bouchon, majorée de la masse du volume théorique de 280 mL (d = 1,0). L"intervalle de tolérance est fixé à ± 5 % de la masse théorique (Tableau XII).

Tableau XII : Spécifications du contrôle gravimétrique des poches d'oxaliplatine.

Méthode	*Masse théorique d'une préparation finie (mg)*	*Spécifications (mg)*
Pompe medOC	305,1	[290,0 – 320,0]
Pompe Repeater		

  - Contrôle en fin de production : chaque poche est pesée et sa masse doit appartenir à l"intervalle fixé.

2.2.3 Evaluation des pompes medOC et Repeater

Pour évaluer les deux pompes, medOC et Repeater, les productions automatisées avec chacune sont comparées entre elles et à une production manuelle en termes de temps de manipulation, d"avantages techniques et économiques.

2.2.3.1 Comparaison des temps de manipulation

Le temps de réalisation d"une série est subdivisé en deux points :

- Le temps de fabrication des dix unités : estimé en chronométrant le temps de réalisation de séries de dix unités, en conditions réelles, en suivant les modes opératoires rédigés. Les étapes prises en compte sont : la cueillette, l"aménagement du plan de travail et la réalisation du montage complet, la fabrication en elle-même, la préparation des échantillons pour les contrôles de concentration.
- Le temps alloué aux contrôles : chronométré lors des contrôles effectués sur chaque série afin d"estimer un temps moyen. Il comprend les temps du contrôle des concentrations, du contrôle visuel et du contrôle gravimétrique. Les étapes considérées sont la prise des mesures et l"enregistrement des données.

2.2.3.2 Evaluation technique

L"aspect technique des deux pompes est évalué en utilisant tour à tour la pompe medOC et la pompe Repeater pour la réalisation des mêmes préparations : des diffuseurs de 5FU et des poches d"oxaliplatine. Une liste de critères est élaborée et sert de support à la comparaison des deux automates. Trois thèmes sont abordés : les caractéristiques générales, les caractéristiques techniques et les schémas de montage.

De plus, les PPH réalisent des séries avec l"une ou l"autre des pompes afin d"apprécier les nouvelles méthodes de production des diffuseurs et des poches par rapport à la pratique manuelle. Un questionnaire d"évaluation des deux automates (Annexe N°3) est distribué afin de recueillir l"avis des manipulateurs.

2.2.3.3 Evaluation économique

Les frais liés aux équipements (isolateurs, informatique…), à l"activité (tenues, entretien hygiène…) et les frais de fonctionnement (électricité, chauffage, eau…) ne sont pas pris en compte. L"évaluation économique repose sur l"appréciation de plusieurs critères :

- Le coût de revient d"une série de dix unités en termes de consommables et personnel mobilisés pour la fabrication à proprement parler,
- Le prix d"achat de la pompe automatique.

Pour les consommables déjà utilisés en routine (principes actifs, solvants, poches, diffuseurs…), les tarifs sont renseignés dans le logiciel Pharma®. Pour les deux automates et

leurs accessoires spécifiques, les tarifs sont communiqués par les représentants des laboratoires ICU Medical et Baxter.

3 Résultats

3.1 Qualification des automates

3.1.1 Justesse des volumes de remplissage

Les résultats des tests relatifs à la justesse des volumes délivrés par la pompe medOC sont exposés dans le Tableau XIII.

Tableau XIII : Etude de la justesse des volumes délivrés par chaque canal de la pompe medOC.

Volume théorique (mL)	*Canal*	*Volume délivré (mL)* *moyenne (écart-type)*	*Erreur (%)*	*Coefficient de variation CV (%)*	*erreur maximale (%)*
10,0	1	9,96 (0,04)	0,40	0,33	0,87
	2	9,86 (0,03)	1,40	0,28	1,87
	3	10,07 (0,03)	0,70	0,30	1,03
	4	9,95 (0,05)	0,50	0,54	1,77
25,0	1	25,08 (0,03)	0,32	0,14	0,45
	2	24,93 (0,03)	0,28	0,12	0,59
	3	25,23 (0,04)	0,93	0,15	1,13
	4	25,06 (0,02)	0,23	0,08	0,33
50,0	1	50,28 (0,09)	0,56	0,17	0,83
	2	50,12 (0,10)	0,24	0,19	0,55
	3	50,19 (0,11)	0,38	0,21	0,75
	4	50,44 (0,07)	0,88	0,14	1,21
100,0	1	100,93 (0,29)	0,93	0,28	1,50
	2	100,41 (0,09)	0,41	0,09	0,60
	3	101,09 (0,29)	1,09	0,29	1,78
	4	100,40 (0,09)	0,40	0,09	0,60
250,0	1	251,42 (0,12)	0,57	0,05	0,66
	2	249,67 (0,12)	0,13	0,05	0,20
	3	251,77 (0,17)	0,71	0,07	0,78
	4	251,00 (0,33)	0,40	0,13	0,59

Quelque soit le canal considéré et le volume délivré, le pourcentage d‟erreur de la moyenne par rapport au volume cible est inférieur à 1 % comme mentionné dans le manuel d‟utilisation sauf pour le volume de 10 mL délivré par le canal 2 (1,40 %) et le volume de 100 mL délivré par le canal 3 (1,09 %). De même, tous volumes et canaux confondus, le

pourcentage d"erreur maximal est inférieur à 2 %. Ces résultats reflètent la justesse de l"automate. Par ailleurs, pour chaque série, les coefficients de variation sont faibles (inférieurs à 2 %) traduisant la répétabilité de l"automate medOC.

Les résultats des tests relatifs à la justesse des volumes délivrés par la pompe Repeater sont présentés dans le Tableau XIV.

Tableau XIV : Etude de la justesse des volumes délivrés par la pompe Repeater à 3 vitesses différentes.

Volume théorique (mL)	*Vitesse*	*Volume délivré (mL)* *moyenne (écart-type)*	*Erreur moyenne (%)*	*Coefficient de variation CV (%)*	*erreur maximale (%)*
10,0	Low 5	10,0 (0,05)	0,20	0,50	1,00
	Med 5	10,0 (0,05)	0,30	0,48	1,00
	High 5	10,3 (0,06)	2,80	0,623	4,00
100,0	Low 5	102,0 (0,08)	2,03	0,08	2,10
	Med 5	102,8 (0,12)	2,81	0,12	3,00
	High 5	100,5 (0,52)	0,55	0,51	1,10
175,0	Low 5	180,6 (0,26)	3,22	0,14	3,44
	Med 5	177,7 (0,60)	1,56	0,34	2,06
	High 5	177,4 (1,01)	1,35	0,57	2,74
250,0	Low 5	259,0 (0,75)	3,61	0,29	4,12
	Med 5	255,5 (0,66)	2,18	0,26	2,60
	High 5	249,7 (0,29)	0,44	0,29	0,64

Globalement, les pourcentages d"erreur entre le volume programmé et le volume moyen délivré sont hétérogènes et se situent aux alentours de 2 %. Les pourcentages d"erreur maximaux sont observés pour les volumes importants (175 mL, 250 mL) délivrés à vitesse faible (low 5) et les volumes faibles (10 mL) délivrés à vitesse élevée (high 5). A vitesse faible (low 5), le pourcentage d"erreur semble corrélé positivement avec le volume programmé (0,2 % pour 10 mL *vs* 3,6 % pour 250 mL). Or cette corrélation n"est pas retrouvée à vitesse moyenne (med 5) et semble être inversée à vitesse élevée (high 5). La justesse de l"automate s"avère meilleure lorsque celle-ci est utilisée à vitesse faible pour transvaser des petits volumes et à vitesse élevée pour transvaser des volumes plus importants. Néanmoins, quelque soit la série considérée, les coefficients de variation sont inférieurs à 1,0 % traduisant la répétabilité de la pompe Repeater.

3.1.2 Etanchéité du montage

Les résultats du test d"étanchéité des montages sont présentés dans le Tableau XV et illustrés sur la Figure 26.

Tableau XV : Observation des traces de fluorescéine reflétant l'étanchéité des montages envisagés avec les pompes medOC et Repeater.

« - » : absence de traces de fluorescéine

« + » : présence de traces de fluorescéine (spots < 3 mm sur compresses)

« ++ » : présence de traces de fluorescéine (spots > 3 mm ou plusieurs spots < 3 mm sur compresses)

Points considérés	***Contamination***									
	Pompe medOC					***Pompe Repeater***				
Transfert N°	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Extrémité tubulure amont	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+
Extrémité tubulure aval	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
Système de prélèvement flacon	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+
Connexion poche ou diffuseur	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+
Compresse	+	++	+	-	++	+	++	++	+	++
Manipulation globale										
Gants	-					-				
Plan de travail	-					-				
Calibration	/					++				

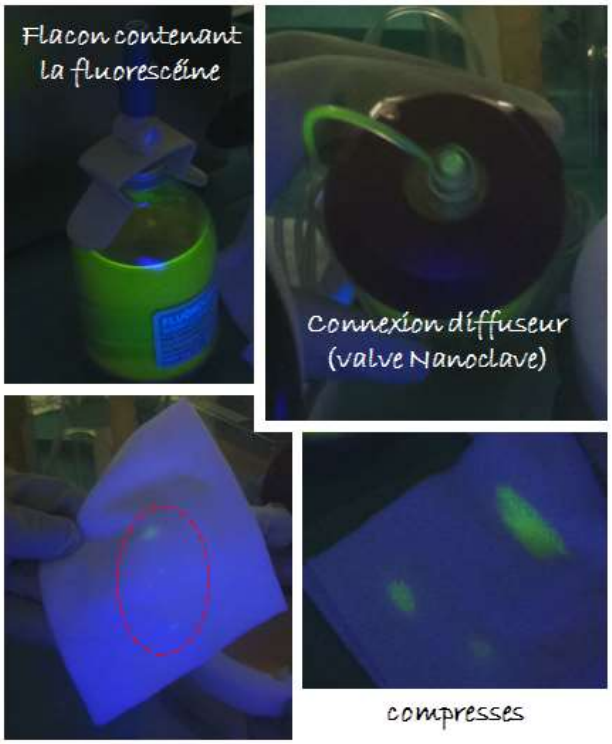


Figure 26 : Photos montrant les traces de fluorescéine observées par détection ultra-violet lors des tests d'étanchéité.

Des traces de fluorescéine sont retrouvées aux extrémités non obturées de la pompe Repeater alors qu"il n"y en a pas aux extrémités des tubulures de la pompe medOC, ces dernières étant obturées par un spiros®. Les systèmes de prélèvements installés sur les flacons permettent d"en sécuriser l"accès : une goutte de fluorescéine a été observée pour un seul transfert. En aval du montage, après la déconnexion du contenant final, de la fluorescéine est observée dans trois cas avec la pompe medOC contre quatre avec la pompe Repeater. Globalement, les spots observés sur les compresses sont plus gros et plus nombreux lors des manipulations avec la pompe Repeater. Par ailleurs, lors de la calibration de cette pompe, des traces plus importantes de fluorescéine sont retrouvées sur les compresses ce qui en fait une étape critique. Néanmoins, l"utilisation des compresses, à chaque étape selon les règles de manipulation en vigueur, permet de ne pas retrouver de traces de fluorescéine sur les gants ou sur le plan de travail quelque soit la pompe utilisée.

3.1.3 Asepsie de la méthode

Les résultats obtenus pour la validation microbiologique des procédés de fabrication avec la pompe medOC et la pompe Repeater sont présentés respectivement dans les tableaux XVI et XVII.

Tableau XVI : Résultats obtenus pour la validation microbiologique de la pompe medOC.

Pompe medOC		
	Effectués	***Contaminés***
Poche mère	1	0
Poche filles	10	0
Témoin positif	1	1
Témoin négatif	1	0

Tableau XVII : Résultats obtenus pour la validation microbiologique de la pompe Repeater.

Pompe Repeater		
	Effectués	***Contaminés***
Poche mère	1	0
Poche filles	10	0
Témoin positif	1	1
Témoin négatif	1	0

Pour chaque expérience, le témoin négatif est resté limpide alors qu"un trouble est apparu dans le témoin positif. Les témoins sont validés ; les résultats sont interprétables. La poche mère et chacune des poches filles sont restées limpides après 14 jours d"incubation révélant l"absence de contamination microbiologique que ce soit pour la pompe medOC ou Repeater.

3.2 Validation des procédés de fabrication

3.2.1 Diffuseurs de 5FU

Les procédés de fabrication des diffuseurs avec la pompe medOC et la pompe Repeater sont testés en réalisant à chaque fois trois séries. Les résultats des contrôles effectués sont présentés respectivement dans les tableaux XVIII et XIX.

Tableau XVIII : Résultats des contrôles de trois séries de diffuseurs réalisées avec la pompe medOC.

medOC	Contrôle concentration 5FU poche mère (mg/mL) Cible : 16,26 ⇔ [15,5 - 17,0] mg/mL		Contrôle masse diffuseur (g) Cible : 327,5 ⇔ [311,5 - 343,5] g	
1	16,51	☑	Aucune masse en dehors des spécifications Masse moyenne : 327,9 g	☑
2	16,32	☑	Aucune masse en dehors des spécifications Masse moyenne : 327,8 g	☑
3	16,22	☑	Aucune masse en dehors des spécifications Masse moyenne : 327,4 g	☑

Tableau XIX : Résultats des contrôles de trois séries de diffuseurs réalisées avec la pompe Repeater.

Repeater	Contrôle concentration 5FU poche mère (mg/mL) Cible : 16,26 ⇔ [15,5 - 17,0] mg/mL		Contrôle masse diffuseur (g) Cible : 326,3 ⇔ [310,0 - 340,0] g	
1	16,06	☑	Aucune masse en dehors des spécifications Masse moyenne : 333,3 g	☑
2	16,12	☑	Aucune masse en dehors des spécifications Masse moyenne : 331,4 g	☑
3	16,26	☑	Aucune masse en dehors des spécifications Masse moyenne : 336,0 g	☑

En considérant l"étape de préparation de la poche mère, quelque soit la pompe utilisée, les concentrations sont très proches de la concentration cible. Concernant la seconde étape de remplissage des diffuseurs, ceux préparés avec la pompe Repeater ont une masse plus éloignée de la masse théorique que ceux préparés avec la pompe medOC mais tous répondent aux spécifications fixées.

3.2.2 Poches d'oxaliplatine

La fabrication des poches d"oxaliplatine avec la pompe medOC et la pompe Repeater est évaluée en réalisant deux séries avec chacune d"elles. Les résultats des contrôles effectués sont présentés respectivement dans les tableaux XX et XXI.

Tableau XX : Résultats des contrôles de deux séries de poches d'oxaliplatine réalisées avec la pompe medOC.

medOC	Contrôle concentration oxaliplatine poche mère (mg/mL) Cible : 0,54⇔ [0,51 – 0,56] mg/mL		Contrôle masse poche fille (g) Cible : 305,1⇔ [290,0 – 320,0] g	
1	0,50 (% écart : 7,4 %)	☐	Aucune masse en dehors des spécifications Masse moyenne : 310,3 g	☑
2	0,50 (% écart : 7,4 %)	☐	Aucune masse en dehors des spécifications Masse moyenne : 310,9 g	☑

Tableau XXI : Résultats des contrôles de deux séries de poches d'oxaliplatine réalisées avec la pompe Repeater.

Repeater	Contrôle concentration oxaliplatine poche mère (mg/mL) Cible : 0,54⇔ [0,51 – 0,56] mg/mL		Contrôle masse poche fille (g) Cible : 305,1⇔ [290,0 – 320,0] g	
1	0,54	☑	Aucune masse en dehors des spécifications Masse moyenne : 308,3 g	☑
2	0,53	☑	Aucune masse en dehors des spécifications Masse moyenne : 302,2 g	☑

Concernant le procédé utilisant la pompe medOC, la concentration obtenue dans la poche mère est inférieure de plus de 7 % à la concentration cible et ne répond pas aux spécifications fixées. Cette sous-estimation confirme les observations faites lors des manipulations à la première étape. A chaque aspiration, la formation de bulles d"air dans la seringue traduit une résistance à l"écoulement de l"oxaliplatine (résistance de la valve Nanoclave® ajoutée sur la poche). Par conséquent, la seringue ne se remplit pas totalement c"est pourquoi le volume de principe actif réellement délivré est inférieur au volume programmé. Néanmoins, les contrôles gravimétriques des poches filles permettent de valider le montage de la deuxième étape.

Avec la pompe Repeater, les concentrations de la poche mère sont très proches de la concentration cible. De même, la masse des poches filles correspond aux spécifications fixées.

3.3 Evaluation des pompes medOC et Repeater.

3.3.1 Comparaison des temps de manipulation

Les temps de fabrication semi-automatisée sont estimés en réalisant pour chaque pompe et chaque préparation deux séries. Pour la pratique manuelle, le temps de fabrication est estimé à partir d"une unique série de poches d"oxaliplatine. Les séries manuelles de diffuseurs ne sont pas considérées du fait de la pénibilité et du nombre de seringues à utiliser majorant le risque d"erreur lors de la fabrication. L"ensemble des résultats est présenté dans la Figure 27.

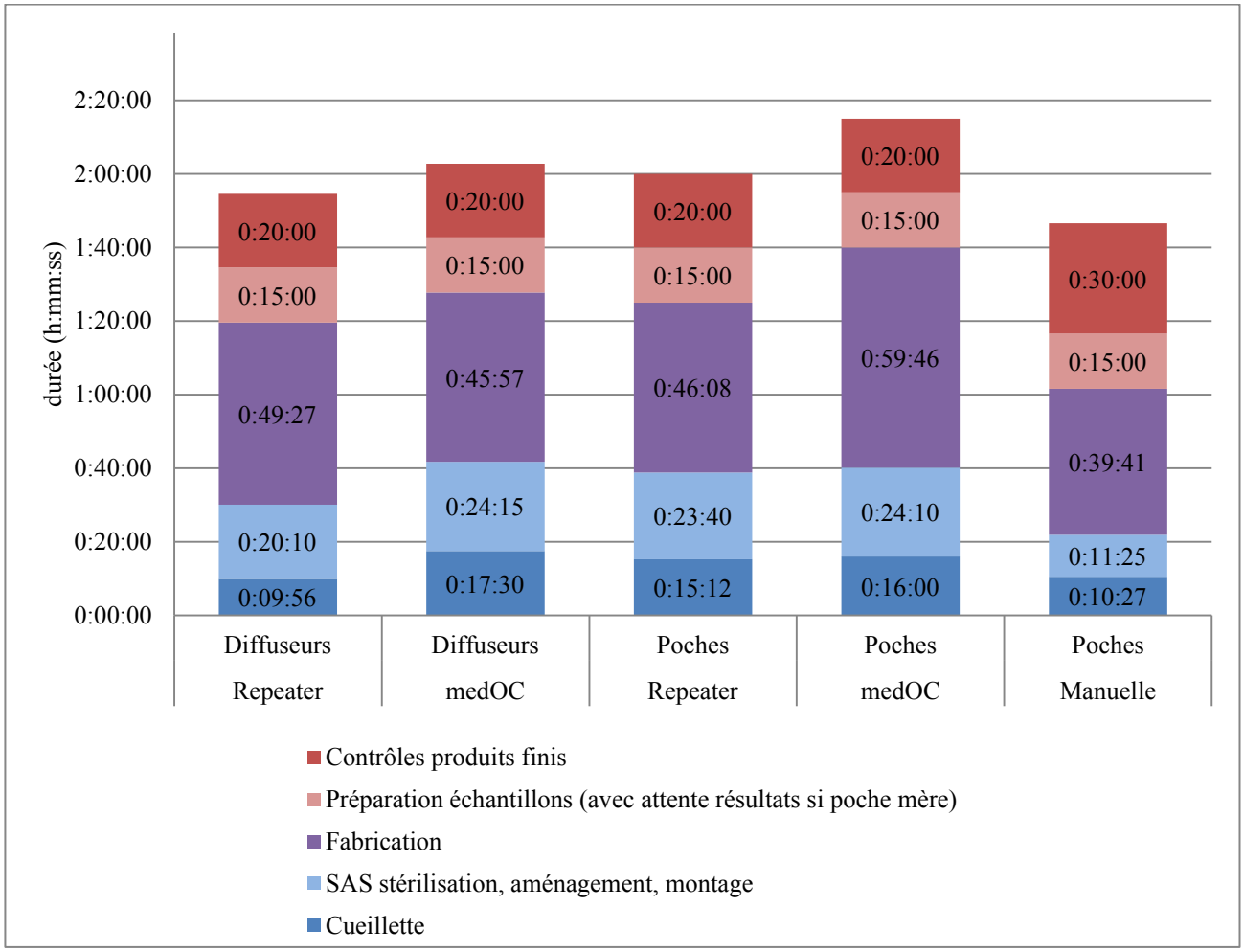


Figure 27 : Temps de réalisation de séries de dix unités de diffuseurs de 5-fluorouracile et de poches d'oxaliplatine.

Le temps global de réalisation d"une série avec la pompe medOC est légèrement plus long par rapport à l"utilisation de la pompe Repeater quelque soit le type de préparation envisagée.

Pour les séries de diffuseurs, le temps de fabrication à proprement parler est similaire quelque soit la pompe utilisée (entre 45 et 50 min). Cependant, pour les séries de poches, ce temps est plus court avec la pompe Repeater (46 min contre 1 H). Quelque soit l"automate utilisé, les temps de cueillette, stérilisation, aménagement du plan de travail et montage sont

semblables (environ 40 min). Sans compter les contrôles sur les produits finis, pour réaliser une série de diffuseurs avec la pompe medOC, il faut compter près d"1 H 45 min contre un peu plus d"1 H 30 min avec la Repeater. De même, pour les séries de poches, près de 2 H sont nécessaires avec la pompe medOC contre 1 H 40 min avec la Repeater. En moyenne, produire une série de dix unités mobilise un PPH pendant 1 H 45 min avec la pompe Repeater ou 1 H 50 min avec la pompe medOC. A ceci s"ajoute le temps alloué aux contrôles des produits finis, estimé à 20 min par série.

Le temps de manipulation pour une série manuelle est plus court que celui d"une série semi-automatisée (1 H 40 min avec la pompe Repeater, 1 H 55 min avec la pompe medOC contre 1 H 15 sans automate). Le temps de fabrication à proprement parler lors d"une série manuelle est semblable à celui d"une série avec la pompe Repeater (respectivement 40 min et 46 min). La principale différence s"observe sur l"étape d"aménagement / montage. Cette étape dure environ 10 min lors d"une série manuelle contre 25 min lors d"une série semi-automatisée nécessitant une étape d"installation, montage et programmation de la pompe. Le temps attribué aux contrôles des préparations terminées est estimé à 30 min par série. Au total, le temps pour réaliser une série de dix poches est légèrement plus faible avec une méthode manuelle (1 H 45 min) par rapport à une méthode automatisée (2 H avec la pompe Repeater et 2 H 15 min avec la pompe medOC).

3.3.2 Evaluation technique

3.3.2.1 Grille d'évaluation

Les tableaux XXII, XXIII et XXIV présentent la liste des critères sur lesquels la comparaison des deux pompes est effectuée.

Tableau XXII : Comparaison des caractéristiques générales des pompes medOC 4xx ESP et Repeater.

	Pompe medOC 4xx ESP	***Pompe Repeater***
CARACTERISTIQUES GENERALES :		
Isolateur Entretien, nettoyage	Compatible avec l"acide peracétique. Surfaces lisses en inox	Compatible avec l"acide peracétique avec protection. Surfaces plastiques, galet difficile d"accès
Ergonomie, déplacements	Raccordée à l"unité centrale située à l"extérieur de l"isolateur - trou passe câble nécessaire - Lourde	Raccordée à une prise électrique à l"intérieur de l"isolateur permettant une bonne mobilité - Masse moyenne
Langage	Anglais	Anglais
Utilisation	Simple - Intuitive et facile à comprendre et programmer	Complexe - Touches doubles fonction (nécessitant d"appuyer sur deux touches pour accéder à une fonction)
Clavier	Tactile. Elément indépendant de la pompe, situé à l"extérieur de l"isolateur	Touches. Intégré à l"automate, situé à l"intérieur de l"isolateur
Ecran	Grand, ergonomique Plusieurs informations regroupées	Petit Une seule information à la fois
Programmation	Aucune	Possibilité de mettre en mémoire des volumes, enregistrement sous forme numérique uniquement
Enregistrement, Traçabilité	Non	Non
Evolution	Oui – pompe medOC VMC : Interface ordinateur permettant de recueillir les données sur clé USB Module contrôle gravimétrique intégré Module édition étiquette	Non

L"installation des deux pompes sous un isolateur est possible ; ces dernières résistent au cycle de stérilisation à l"acide peracétique. Cependant cette exposition ne doit pas être quotidienne surtout pour la pompe Repeater qui doit être protégée. De façon générale, l"agencement du plan de travail est plus simple avec la pompe Repeater qui est moins imposante et facilement mobile du fait d"un branchement à l"intérieur même de l"isolateur. L"unité de pompage de l"automate medOC est quant à elle raccordée à l"unité centrale qui reste à l"extérieur ; pour assurer cette liaison un trou passe câble dans l"isolateur est nécessaire et la mobilité de l"unité de pompage est limitée par la longueur du câble. Globalement, la medOC est plus simple d"utilisation grâce à un nombre de touches limité, regroupées sur un clavier tactile situé à l"extérieur de l"isolateur. Inversement, l"écran de la Repeater est beaucoup plus petit et nécessite de demander à chaque fois l"information voulue rendant l"utilisation de la pompe plus compliquée. Ceci d"autant plus que les touches sont doubles, c"est-à-dire qu"il faut appuyer sur deux touches simultanément pour actionner la deuxième fonction de la touche. Un point négatif retrouvé dans les deux cas est l"impossibilité de mettre en mémoire des programmes ; par exemple un programme « 10 diffuseurs 5FU 4 000 mg » qui aurait en mémoire les volumes et les vitesses utilisés pour la préparation d"une série de dix diffuseurs de 5FU au dosage 4 000 mg. De plus, l"absence d"enregistrement des volumes programmés, permettant d"assurer la traçabilité des préparations, est pénalisante. La nouvelle version de la pompe medOC, à savoir la pompe medOC VMC [52], avec son interface ordinateur, permet de pallier ces besoins.

Tableau XXIII : Comparaison des caractéristiques techniques des pompes medOC 4xx ESP et Repeater.

	Pompe medOC 4xx ESP	***Pompe Repeater***
CARACTERISTIQUES TECHNIQUES :		
Distribution du liquide	Aspiration – 4 seringues	Péristaltisme – galet rotatif
Calibration	Non	Oui : à chaque changement du montage, de vitesse, de solution…
Comptage des injections réalisées	Non	Oui
Affichage du volume (mL) déjà injecté	Oui	Non - sauf si arrêt du remplissage
Sécurité si source épuisée	Oui grâce aux détecteurs de liquide FLC	Non
Volumes délivrés	5 à 9999 mL De 0,1 en 0,1 mL ou de 1 en 1 mL	1 à 9999 mL De 0,1 en 0,1 mL ou de 1 en 1 mL
Vitesse	3 vitesses 125 à 180 mL/min	3 paliers de 9 vitesses chacun Détails non renseignés
Justesse des volumes délivrés THÉORIQUE	> 10 mL : 1% 5 – 10 mL : 3%	> 2 mL : 1% 1 – 2 mL : 2%
Justesse des volumes délivrés OBSERVÉE	10 – 250 mL : < 1 %* * sauf dans deux conditions testées	10 – 250 mL : 2 %** ** en moyenne, jusqu'à > 3 %
Etanchéité → point critique : risque d'écoulement	Totale grâce aux spiros® préinstallés → valve 3 voies raccord système de prélèvement / seringue / système de remplissage (Figure 19)	Faible car tubulure non obturée. Améliorée par ajout spiros® aux extrémités → raccord seringue/seringue lors de la calibration
Contamination microbiologique	Absence	Absence

Les deux automates présentent un mode de fonctionnement différent : la pompe medOC est munie de quatre seringues (de 50 mL) qui effectuent les transvasements de liquide par aspiration / refoulement alors que la pompe Repeater est munie d"un galet rotatif permettant les transvasements de liquide par péristaltisme. Cela explique pourquoi cette dernière à besoin d"être calibrée contrairement à la première. Lors de son utilisation, la pompe medOC affiche le volume déjà injecté, permettant ainsi de suivre l"avancée du transvasement. A contrario, la pompe Repeater affiche le nombre d"injections réalisées permettant à l"utilisateur de savoir où il en est. Ces deux options d"affichage reflètent le mode d"utilisation des pompes. La pompe medOC est plutôt conçue pour le transvasement de grands volumes ; si le volume source est épuisé, les détecteurs de liquide FLC arrêtent le pompage permettant à l"utilisateur de changer les flacons/poches. La pompe Repeater est quant à elle plutôt conçue pour transvaser des plus petits volumes de façon répétitive : le volume maximal à transvaser en une fois est limité par le volume disponible de le contenant en aval. Les deux pompes présentent une plage de volume programmable très étendue (jusqu"à 9 999 mL) avec un pas de 0,1 mL ou 1 mL. La medOC fonctionne à trois vitesses différentes alors que la Repeater présente vingt-sept vitesses différentes permettant de mieux ajuster la vitesse au produit (produits visqueux…) et au montage (contenant final imposant une forte résistance comme les diffuseurs). D"après les manuels d"utilisation, la pompe Repeater est plus juste que la pompe medOC mais les essais réalisés ont montré l"inverse. D"autre part, les tests d"étanchéité mis en oeuvre ont permis de démontrer l"intérêt des spiros® utilisés avec la pompe medOC qui constituent une sécurité vis-à-vis du risque d"exposition aux cytotoxiques. De ce fait, ces dispositifs sont ajoutés sur les extrémités non obturées de la tubulure de la Repeater. Enfin, sur le plan microbiologique, aucune contamination n"est relevée dans les deux cas.

Tableau XXIV : Comparaison des schémas de montage des pompes medOC 4xx ESP et Repeater.

	Pompe medOC 4xx ESP	***Pompe Repeater***
SCHEMAS DE MONTAGE :		
Eléments en amont de l'unité de pompage	Flacons (munis d"un système de prélèvement sans aiguille), poches… De préférence contenant d"un volume > 50 mL	Flacons (munis d"un système de prélèvement sans aiguille), poches… Pas de volume minimal du contenant (sauf si calibration nécessaire, prévoir $volume_{flacon} > volume_{calibration}$)
Contenants finaux	Poches, diffuseurs, seringues	Poches, diffuseurs, seringues
Tubulures	Multiples kits disponibles (kits sur mesure)	Une seule tubulure
Volumes morts : ***- Tubulure*** ***- Purge*** *(vol min)* ***- Calibration*** *(vol max)*	≈ 20 mL par kit (difficile à vider) 10 mL 0 mL	≈ 10 mL (facile à vider) 10 mL 40 mL (sauf si volume réinjecté dans le contenant source)
Montages	Diversifiés mais complexes : 4 canaux, plusieurs kits… Installation plus ou moins rapide selon le nombre de kits utilisés	Simple – 1 seul montage possible Installation très rapide
Impact des éléments du montage	Impact fort : attention à la résistance imposée par les différents éléments modifiant le débit d"aspiration	Impact faible : la calibration du volume permet de prendre en compte l"ensemble des éléments
Développement d'une nouvelle méthode	Long Adapter kits et consommables Beaucoup d"essais de validation de la méthode notamment vis à vis du choix des consommables	Rapide Toujours le même montage

Dans les deux cas, la pompe permet de transvaser des liquides contenus dans des flacons (munis d"un système de prélèvement sans aiguille) ou des poches vers des poches, diffuseurs ou seringues. Cependant avec la pompe medOC, les flacons dont le contenu est inférieur à 50 mL ne sont pas adaptés car il faut plus d"un flacon par aspiration. Par exemple, pour transvaser un volume de 320 mL à partir de flacons de 20 mL, il faut effectuer seize changements de flacons sur seulement sept aspirations. Cette contrainte ne s"observe pas avec la pompe Repeater. Pour ce qui est des tubulures à utiliser, plusieurs points sont à considérer. Du fait de la présence de quatre seringues sur l"unité de pompage de la medOC, les montages possibles sont variés et réalisés avec des kits « sur-mesure » adaptés. En contrepartie, l"installation est plus longue et complexe. De plus, les tubulures sont difficiles à vider engendrant un volume perdu de près de 20 mL par tubulure. Inversement, sur la pompe Repeater, l"installation est rapide et simple car le montage est constitué d"une unique tubulure. Celle-ci se vide facilement permettant de limiter les pertes

de liquide qui s"observent plutôt lors de la calibration de la pompe. Cette calibration permet d"ailleurs d"adapter la précision de la pompe en prenant en compte l"ensemble des éléments du montage. Ceci n"est pas possible avec la pompe medOC, c"est pourquoi il est nécessaire de choisir des accessoires adaptés car ceux-ci ont un impact fort sur le bon écoulement des liquides. Ces différents éléments rendent le développement d"une nouvelle méthode de production avec la pompe medOC plus long qu"avec la pompe Repeater.

3.3.2.2 Avis des opérateurs concernés

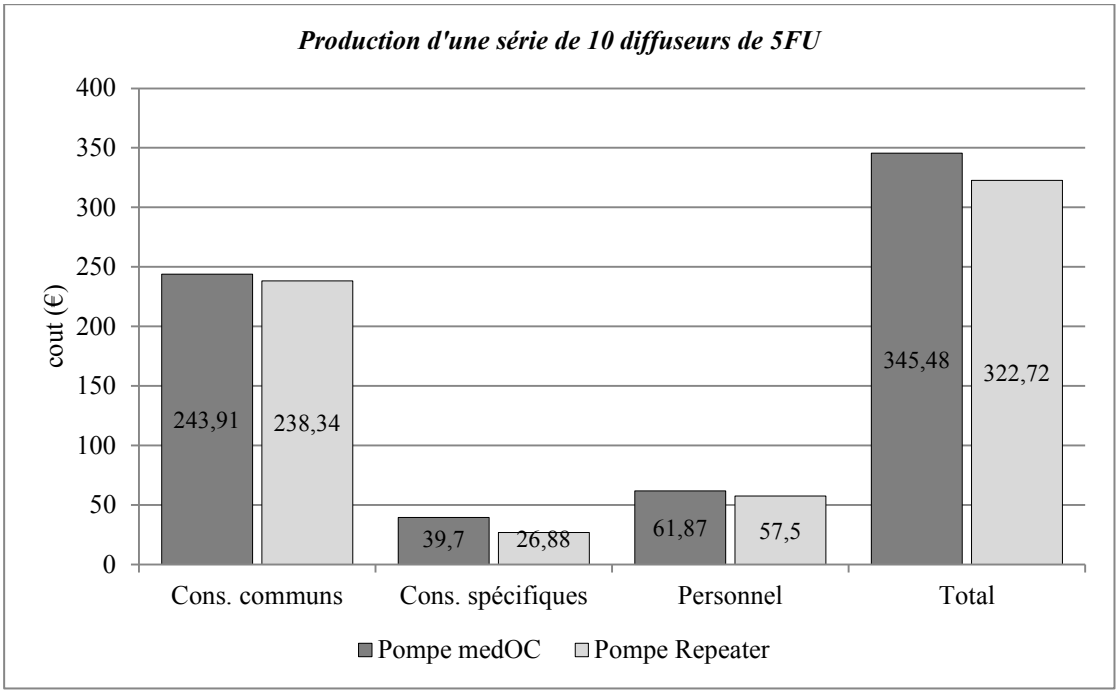
Le questionnaire a été distribué aux trois PPH ayant manipulé avec les deux pompes ; le taux de participation est de 100 %. Le détail des réponses est donné en Annexe N°3.

Dans la première partie du questionnaire, l"intérêt pour un automate (quel qu"il soit) est évalué. Dans 67 % des réponses, l"utilisation d"une pompe n"apporte pas un gain dans un projet d"anticipation des préparations si ces dernières ne sont pas préparées en série. Cependant, à l"unanimité, les PPH sont intéressés par une utilisation régulière d"une pompe pour les préparations en série plutôt que de les faire manuellement.

La seconde partie vise à comparer les deux pompes testées afin d"en choisir une. Les deux pompes sont jugées faciles de programmation mais encombrantes. Les avantages évoqués pour la pompe medOC sont sa précision et sa sécurité d"utilisation alors que la facilité du montage est mise en avant pour la pompe Repeater. Par ailleurs, la complexité du montage et le fait que le clavier soit à l"extérieur constituent des points faibles propres à l"automate medOC. Les PPH sont tous d"accord pour dire que la pompe Repeater est meilleure sur les trois points considérés : confort, facilité d"utilisation et manipulation. De ce fait, la pompe Repeater obtient une note de 8,3 contre une note de 5,7 pour la pompe medOC. Au final, les PPH choisissent tous l"automate de Baxter pour une utilisation en routine et avancent comme principal argument la simplicité du montage et la facilité d"utilisation (programmation, calibration).

3.3.3 Evaluation économique

Les résultats de l"évaluation économique sont présentés en Annexes N°4 et 5. Les coûts de revient (en € TTC) d"une série de dix diffuseurs de 5FU et d"une série de dix poches d"oxaliplatine en termes de consommables et de personnel avec les pompes medOC et Repeater sont résumés dans la Figure 28.



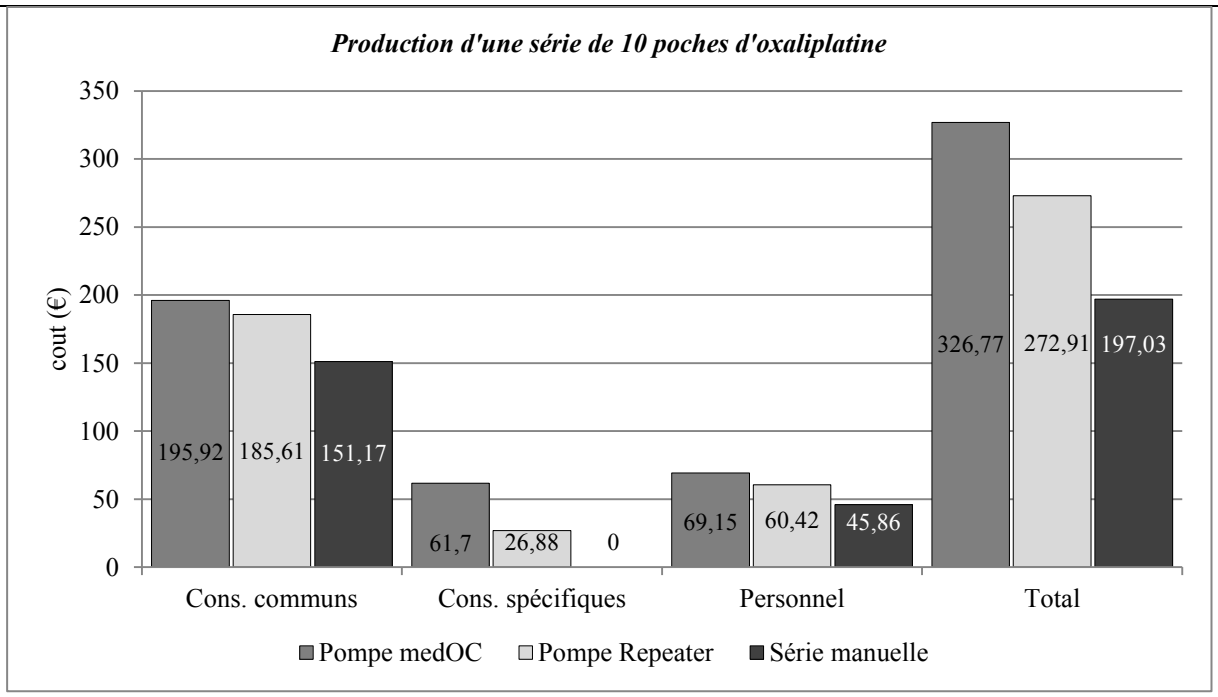


Figure 28 : Coûts de revient (€ TTC), en termes de consommables et personnel, des séries de dix diffuseurs ou dix poches réalisées avec la pompe medOC ou Repeater.

Quelque soit la préparation considérée, l'‟utilisation de la pompe medOC engendre un surcoût par rapport à la Repeater dans les trois catégories considérées qui se traduit par un surcoût global de 7 % pour les séries de diffuseurs (322,72 € avec la pompe Repeater *vs* 345,48 € avec la pompe medOC) à 21 % pour les séries de poches (272,91 € avec la pompe Repeater *vs* 326,77 € avec la pompe medOC). La part « consommables communs » est la plus importante mais est relativement incompressible car elle correspond aux principes actifs, solvants, poches et diffuseurs qui sont communs quelques soient les pompes utilisées. Pour la pompe medOC, cette part présente cependant un léger excédent de 5,6 € (soit

+2,3 %) pour une série de diffuseurs, lié à l'ajout d'une valve anti-retour Nanoclave® sur la connexion des diffuseurs afin d'éviter le refoulement du liquide lors de la déconnexion. Ce surplus est de 10,3 € (soit +5,5 %) dans le cas des séries de poches à cause de l'utilisation d'une poche vide de 1 L, d'un flacon d'oxaliplatine et d'un spike supplémentaires. La part « consommables spécifiques » est celle qui observe la différence la plus importante. Un kit medOC et une tubulure Repeater affichent le même prix (environ 20 €), mais dans le montage medOC deux à trois kits sont nécessaires contre une unique tubulure pour la pompe Repeater expliquant alors le dépassement de 12,8 € (soit +48 %) dans le cas des diffuseurs et de 34,8 € (soit +130 %) pour les poches. Pour finir, la part « personnel » est légèrement supérieure avec la pompe medOC reflétant les temps de fabrication plus long avec cette dernière.

Par comparaison à une série utilisant un automate, le coût de fabrication est plus faible lors d'une série manuelle. Cela s'explique tout d'abord par une part « consommables spécifiques » nulle et une part « personnel » plus faible liée à un temps de fabrication inférieur à celui d'une série automatisée. Une différence importante s'observe aussi sur la part « consommables communs ». En effet, elle représente 151,17 € pour une série manuelle contre 195,92 € (soit +30 %) avec la pompe medOC et 185,61 € (soit +23 %) avec la Repeater. La principale cause de cette différence est le prix d'une poche vide qui est presque deux fois plus élevé qu'une poche déjà remplie de solvant. Par ailleurs, lors d'une série automatisée, un volume supplémentaire est nécessaire pour les purges et la calibration nécessitant l'emploi d'un flacon et d'un spike supplémentaires par rapport à une série manuelle. Au final, une série de dix poches d'oxaliplatine revient à 197,0 € manuellement contre 326,7 € et 272,9 € avec respectivement les pompes medOC et Repeater.

Le second élément considéré dans l'évaluation économique est le prix d'achat de la pompe qui s'imputera à chaque série. Les prix (hors taxe) sont communiqués par les représentants respectifs des pompes (Figure 29).

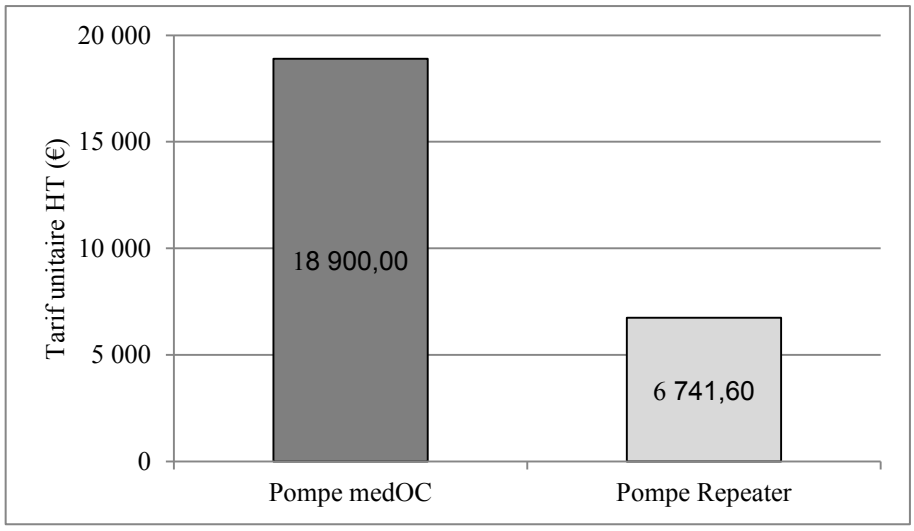


Figure 29 : Tarifs hors taxes (HT) des deux pompes semi-automatiques : medOC et Repeater (tarifs 2015/2016).

Le prix communiqué par le représentant ICU Medical concerne la dernière version de la pompe medOC (medOC VMC) avec les fonctionnalités évoquées dans « évolution » de la grille d"évaluation technique. Ainsi, le prix de la pompe medOC (18 900,00 € HT) est près de trois fois plus élevé que celui de la pompe Repeater (6 741,60 € HT). Par ailleurs, l"automate medOC nécessite une maintenance annuelle qui s"élève à environ 500 €.

4 Discussion, conclusion

Des automates adaptés à la préparation des cytotoxiques.

La qualification des automates a montré leur fiabilité en termes de justesse, d"étanchéité et d"absence de contaminations microbiologiques. Ainsi ils répondent aux attentes pour la préparation des anticancéreux injectables qui sont des médicaments à marge thérapeutique étroite, dangereux et stériles.

Alors que les caractéristiques techniques des manuels d"utilisation annoncent une précision équivalente, au vu des résultats de la qualification opérationnelle, bien que les deux pompes soient tout aussi répétables la pompe medOC est plus juste. De plus, lors du développement des méthodes, seules les séries d"essais de poches d"oxaliplatine réalisées avec la pompe Repeater étaient conformes aux spécifications fixées. Ces observations reflètent les techniques de calibration des deux automates. La calibration de la pompe Repeater prend en compte les contraintes du montage mais elle est réalisée sur la base d"une lecture visuelle plus ou moins précise. Ainsi, pour améliorer la précision, la solution serait de baser cette calibration sur un contrôle gravimétrique. Cela nécessite l"ajout d"une balance de précision adaptée pour une utilisation sous isolateur, réduisant le plan de travail disponible et engendrant un surcoût à prendre en considération. Avec la pompe medOC, aucune calibration n"est réalisée et la justesse est validée lors de la qualification annuelle de l"automate. Par contre, cette dernière est fortement impactée par les contraintes physiques du montage ce qui nécessite de valider l"utilisation de chaque accessoire.

La seconde exigence est la protection des PPH vis-à-vis du risque d"exposition aux cytotoxiques. Elle a été évaluée par l"étanchéité du montage appréciée à l"aide d"une solution fluorescente. Pour les deux pompes, des spots sont observés sur les compresses lors des différentes connexions / déconnexions. Avec la pompe medOC, le point critique identifié est la valve trois voies, raccord entre le système de prélèvement, la seringue et le système de remplissage (Figure 19), qui peut se déconnecter de la seringue pendant le fonctionnement de l"automate (événement non observé mais mentionné dans le manuel d"utilisation). Pour la pompe Repeater le risque est plus important mais diminué d"une part en activant la fonction « drawback » qui permet, à la suite d"un transvasement, de ré-aspirer la dernière goutte et d"autre part en ajoutant des spiros® obturant les extrémités de la tubulure. L"étape critique, où le risque de contamination cytotoxique est le plus grand, est la calibration. Un raccord seringue / seringue est utilisé afin de connecter la seringue sur

l"extrémité mâle de la tubulure et maintient le spiros® en « position ouverte » le rendant alors inefficace. Lorsque ce raccord est déconnecté, du liquide reste à l"intérieur augmentant le risque de contamination. Dans les deux cas, l"utilisation de compresses est importante pour toutes les manipulations et permet de ne retrouver aucune trace d"agent anticancéreux sur les gants et le plan de travail. La contamination cytotoxique avec l"utilisation d"un automate a déjà été relevée par des équipes utilisant des pompes semi-automatiques. Sur 55 diffuseurs produits avec la pompe medOC, l"unité de préparation des chimiothérapies de l"hôpital Européen Georges Pompidou a observé une contamination du champ de travail (spot < 5 mm) et deux contaminations de gants (spots < 5 mm) [72]. De même, l"équipe de l"hôpital Saint-Antoine a fait part de « fuites » observées lors des manipulations avec la pompe Repeater qui ont constitué un des freins à l"acquisition de l"automate [73]. Cependant, il faut garder à l"esprit que même manuellement, l"étape de préparation des chimiothérapies constitue un risque potentiel de contamination de l"équipement (plan de travail, gants…) [74]. Ainsi, que ce soit lors d"une préparation manuelle ou avec un automate ce risque n"est pas exclu. Il convient donc, pour l"ensemble des acteurs, d"identifier les étapes critiques et de mettre en œuvre des techniques de manipulation visant à le réduire.

Les deux automates sont utilisés pour la fabrication de préparations parentérales qui sont « des préparation stériles destinées à être injectées ou perfusées » ; de ce fait le risque de contamination microbiologique ne doit pas être augmenté en les utilisant. Cette exigence a été validée par un TRA. Celui-ci a été adapté par rapport aux recommandations car le principe actif et le solvant ont été simulés par du bouillon de culture pur. Ainsi, le milieu de culture est moins sélectif que le bouillon dilué avec du NaCl 0,9 % ou du G5 % limitant alors les « faux négatifs ». Par ailleurs, les prélèvements d"air et de surface dans l"isolateur n"ont révélé aucune contamination suite à l"installation des deux pompes.

- **Développement de procédés de fabrication semi-automatisée pour les diffuseurs de 5FU et des poches d'oxaliplatine.**

Les deux pompes étant adaptées à la préparation d"anticancéreux injectables, elles sont ensuite étudiées pour la fabrication de diffuseurs et de poches de chimiothérapie. Les procédés développés sont semblables quelque soit la préparation considérée et se décomposent en deux étapes : préparation d"une poche mère qui est ensuite répartie dans les contenants finaux. Cela permet d"une part d"adapter plus facilement les modes opératoires et d"autre part de limiter les contrôles de teneur car un unique contrôle, effectué sur le mélange mère, suffit. Pour la préparation des diffuseurs un autre mode opératoire a été envisagé utilisant deux poches mères, l"une remplie avec du 5FU pur et l"autre avec du solvant. Le diffuseur est rempli en deux fois, et un contrôle gravimétrique entre chaque remplissage permet de vérifier le volume injecté. De cette façon, plusieurs DS peuvent être réalisées dans une même série sans la nécessité de préparer une poche mère. Ce procédé n"a pas été retenu du fait des inconvénients qu"il présente comme l"impossibilité d"effectuer un contrôle de la teneur et la nécessité d"installer sous l"isolateur une balance de précision. Par ailleurs, pour

la préparation des poches d"oxaliplatine, le remplissage de poches de solvant avec le principe actif préalablement transvasé dans une poche mère a été testé. Cette option, nécessite d"effectuer autant de contrôles de teneur que de poches fabriquées ce qui augmente considérablement le temps de contrôle. De plus, le volume des poches de solvant est généralement sur-rempli de 5 à 10 % rendant alors plus difficile l"estimation de la concentration. De ce fait, ce mode opératoire n"a pas été jugé pertinent d"autant plus qu"il ne présente pas de réels avantages par rapport à la réalisation d"une série manuelle.

Lors de la mise en place du DB, un double circuit des préparations se met en place : celui des préparations standardisées et celui des préparations extemporanées. Une des contraintes est de conserver les mêmes présentations quelque soit le mode de fabrication des préparations. Plusieurs pratiques permettant d"optimiser les procédés de fabrication ont été proposées. Par exemple, des diffuseurs d"un volume nominal de 96 mL (diffusant sur 46 H) plus rapides à remplir et permettant de travailler avec un volume de poche mère plus faible ; cette proposition n"a pas été retenue car cela imposerait de changer les pratiques actuelles afin d"uniformiser l"ensemble des préparations. De même, la préparation d"un unique mélange mère d"oxaliplatine permet d"être plus flexible et de réaliser plusieurs dosages par série en adaptant le volume final des poches filles. Ceci n"est pas envisageable car le volume final de la poche serait différent de celui d"une préparation extemporanée et imposerait des disparités que le logiciel Chimio® ne sait pas gérer et cela constituerait de surcroît une source d"erreur lors de l"administration.

Les préparations des séries de diffuseurs de 5FU à l"aide de la pompe medOC et de la pompe Repeater sont concluantes. Les séries réalisées avec l"une et l"autre des pompes répondent aux spécifications fixées permettant ainsi de valider chaque méthode et de mettre à jour les modes opératoires rédigés. Pour la préparation des séries de poches d"oxaliplatine, seule la méthode utilisant la pompe Repeater est validée. En effet, avec la pompe medOC, l"étape de préparation de la poche mère ne répond pas aux spécifications. Les accessoires installés en amont du montage (trocart CH14 et valve Nanoclave® installés respectivement sur la poche de G5 % et la poche d"oxaliplatine), imposent une résistance empêchant les seringues de se remplir correctement. Les volumes délivrés sont faussés et cela se traduit par une concentration en oxaliplatine dans le mélange trop faible. Ce problème récurrent a déjà été observé avec le montage mis en place pour la préparation des diffuseurs et avait été résolu de manière spécifique en changeant le spike monté sur le flacon. Par ailleurs, la pompe medOC ne semble pas adaptée lorsque le volume des flacons de principe actif est inférieur à 50 mL. En effet, comme c"est le cas avec l"oxaliplatine, une étape de transvasement des flacons dans une poche est nécessaire pour s"affranchir, lors de la préparation de la poche mère, des multiples arrêts de la pompe et changements de flacons. Cependant, cette étape est contraignante : compte-tenu de la longueur de la tubulure et de la présence de la chambre compte-goutte, il est difficile de transvaser le volume du flacon d"oxaliplatine. Cela se traduit d"ailleurs par une perte de liquide nécessitant d"utiliser un flacon supplémentaire. Une piste de réflexion serait de traiter avec les fournisseurs de

génériques d"anticancéreux pour qu"ils proposent des flaconnages de grand volume. Ces contraintes techniques associées à la pompe medOC constituent son point faible ; il est en effet difficile d"être exhaustif et d"anticiper les questions techniques pouvant apparaître aux prochains développements. Le changement de référence d"un accessoire (spike, diffuseur…) imposerait, au même titre que l"extension de l"automatisation de la préparation à une autre spécialité, de valider la méthode.

Pompe medOC *versus* Repeater : éléments techniques et économiques

Le premier élément de comparaison est le temps de manipulation avec l"une ou l"autre des pompes. Quelque soit la préparation considérée, les séries sont légèrement plus rapides avec la pompe Repeater et cette différence est plus marquée pour les séries de poches. En effet, aux vues des volumes mobilisés, l"utilisation de la pompe Repeater à une vitesse plus grande que la pompe medOC permet de gagner du temps sur l"étape de fabrication. Par contre, pour la préparation de poches, l"utilisation d"un automate n"apporte pas de gain de temps par rapport à une pratique manuelle. Ce constat a déjà était fait par l"équipe de l"Hôpital Européen Georges Pompidou qui a montré que la préparation de dix diffuseurs avec la pompe medOC est plus longue que manuellement (45 min contre 30 min) [49]. A l"inverse, d"après les essais de l"équipe de l"hôpital Saint Louis, la réalisation de quatorze poches de 5FU (préparation similaire à l"oxaliplatine) avec la pompe Baxa est plus rapide qu"une série manuelle de quinze unités (temps moyen par poche de 3 min avec l"automate contre 4 min manuellement). Par ailleurs, elle précise que pour une utilisation optimale, la pompe doit être utilisée pour préparer des séries de plus de vingt unités [75]. Toutefois, avec l"expérience des manipulateurs et l"optimisation de la programmation des séries, nous pouvons supposer que le temps de production diminuera. De même, il semble pertinent de multiplier le nombre d"unités préparées par séries ou encore d"enchainer plusieurs séries en conservant le même montage. Dans le second cas, il faudra valider par dosage que le rinçage de la tubulure avec le solvant est suffisant pour ne pas impacter les concentrations de la série suivante.

L"évaluation technique est le deuxième élément pris en compte pour la comparaison des deux automates. Elle révèle la dominance de la pompe medOC sur le plan des fonctionnalités : interface agréable à utiliser, sécurité d"emploi, justesse des volumes et possibilité d"assurer la traçabilité des préparations avec la version évoluée. Cependant, la multiplicité des kits et accessoires disponibles complexifient les montages. Leur impact sur l"efficacité du pompage diminue la flexibilité de cette pompe et demande des qualifications importantes avant de mettre en place en routine une nouvelle méthode de production. Inversement, la pompe Repeater est plus souple : son montage est simple et unique quelque soit la préparation, l"impact des accessoires est esquivé du fait de la calibration manuelle et les vingt-sept paliers de vitesse disponibles permettent de s"adapter à un maximum de molécules. Toutefois, l"ensemble des fonctionnalités de cette pompe est difficile à appréhender et l"utilisation dans son intégralité est compliquée. Néanmoins, pour l"usage considéré en routine où seules quelques fonctions sont nécessaires, l"utilisation est

relativement simple. Son principal point négatif est l"absence d"évolution envisagée concernant l"enregistrement des données saisies lors des manipulations.

Le second élément de l"évaluation technique est l"avis des PPH : comme ils en sont les principaux utilisateurs, leur avis est important et se doit d"être pris en considération. Les trois PPH ayant utilisé les deux pompes sont unanimes et préfèrent la pompe Repeater pour une utilisation en routine.

Le dernier élément de comparaison utilisé est l"évaluation économique des deux automates. La pompe medOC présente un surcoût par rapport à la pompe Repeater dans tous les domaines considérés : consommables communs et spécifiques et besoins en personnel. La différence principale est due aux consommables spécifiques ; pour une série avec la pompe Repeater une seule tubulure est utilisée contre deux à trois kits avec la pompe medOC. L"évaluation réalisée estime le prix maximal d"une série ; celui-ci peut diminuer en utilisant le même montage pour réaliser plusieurs séries d"une même spécialité. De plus, elle est basée sur les prix en cours ; ainsi si l"automatisation des préparations se concrétise, les quantités annuelles consommées de certains accessoires (poches vides par exemple) permettront de négocier leur prix lors des appels d"offre et de ce fait réduire les coûts de production. Outre le surcoût des accessoires, la pompe medOC est presque trois fois plus chère à l"achat et nécessite une maintenance annuelle de 500 €. Dans tous les cas, l"utilisation d"un automate engendre un surcoût par rapport à la réalisation d"une série manuelle car cela implique d"une part l"achat de l"automate et d"autre part l"ensemble des consommables spécifiques utilisés qui ne sont pas compensés par un éventuel gain de temps.

Tous les éléments évoqués soulignent la difficulté de trouver un automate idéal. Le choix résulte d"un consensus entre trois parties : les pharmaciens qui mettront en avant la flexibilité de la pompe et les fonctionnalités permettant d"assurer la qualité des préparations, les PPH pour qui facilité d"utilisation et sécurité seront des atouts et enfin la direction motivée par un coût raisonnable.

QUATRIÈME PARTIE :

DISCUSSION GÉNÉRALE & CONCLUSION

Le CHR Metz-Thionville s"inspire des pratiques des autres établissements pour augmenter sa productivité et répondre aux besoins. L"augmentation de l"activité n"est pas en soi un problème si les préparations peuvent être réalisées de façon régulière et continue sur une journée. Or l"organisation des services impose une production en temps réel, dans des délais courts et avec des pics d"activité importants. Grâce à l"anticipation, l"activité sur une journée est lissée ; les préparations anticipées sont réalisées en dehors des pics d"activité et permettent de dégager du temps pour les préparations extemporanées. Les bénéfices sont multiples : d"une part pour le patient dont les délais d"attente sont réduits et d"autre part pour les PPH qui peuvent travailler plus sereinement. L"anticipation, d"abord initiée au CHR avec la prescription la veille se poursuit depuis peu avec la préparation à l"avance des doses d"infliximab et de rituximab. L"étape suivante est la production anticipée en série à DS. L"étude des molécules éligibles au DB a permis de faire ressortir plusieurs candidats dont le 5FU, l"oxaliplatine, le cyclophosphamide, le carboplatine, et la gemcitabine décrits par le National Health System comme étant les molécules les plus propices au DB [33]. Le bien fondé de ce projet repose sur l"approbation des médecins vis-à-vis de la pertinence clinique du DB. L"équipe médicale avait déjà accueilli favorablement le principe lors du projet de standardisation des bolus de 5FU [46]. Par ailleurs, le DB ne fait que s"appuyer sur deux dynamiques réelles : le développement des traitements *per os*, où l"arrondi de dose n"est pas remis en question, et la volonté de réduire le temps d"attente du patient. Une réunion d"information doit ainsi être organisée pour présenter le projet aux médecins prescripteurs et valider le choix des DS et les modalités de l"arrondi.

Face à cette dynamique se pose alors la question de l"automatisation de la production anticipée de DS d"anticancéreux. Lors d"une production en série manuelle, les préparations sont identiques et la répétition des tâches peut entrainer une baisse de l"attention des manipulateurs et alors augmenter le risque d"erreur. De plus, les mouvements difficiles répétés peuvent augmenter les contraintes physiques et la pénibilité ressentie. Ainsi, dans un contexte d"amélioration des conditions de travail et de sécurisation des préparations, l"apport d"un automate semble pertinent. Malgré des temps de fabrication plus longs et un coût de revient plus important par rapport à une série manuelle, l"utilisation d"une pompe présente un réel avantage pour la préparation des diffuseurs. En effet, sur un diffuseur aucun contrôle analytique de la concentration de la solution ne peut être réalisé car les prélèvements sont impossibles. Lors de la production automatisée, ce contrôle devient possible ; il est effectué sur le mélange mère qui est ensuite réparti dans les diffuseurs. De plus, il faut noter que le remplissage manuel de diffuseurs successifs peut occasionner des TMS [49], et compte tenu des volumes mis en jeu (100 mL de principe actif + 156 mL de solvant correspondant à cinq seringues) pouvant majorer les risques d"erreur, les séries manuelles ne sont pas envisageables. L"utilisation de la pompe permet de préparer des diffuseurs de qualité tout en réduisant la pénibilité. Pour la préparation des poches, au vu de la petite taille des séries envisagées (dix unités), l"utilisation de la pompe semble moins pertinente d"autant plus qu"elle ajoute une étape manuelle supplémentaire de purge des tubulures avant de les monter sur les poches filles. Cependant, manipuler avec la pompe « n"est pas plus pénible » et

permet de réduire le nombre de contrôles de teneur à réaliser. L"utilisation d"un automate apparait alors avantageuse par rapport à la pratique manuelle.

Le temps de manipulation, la technicité et le coût sont les trois critères d"évaluation ayant permis de choisir l"une des deux pompes : medOC ou Repeater. Compte tenu de l"absence de gain de temps qui est pourtant l"un des avantages cités à l"utilisation d"un automate, l"évaluation technique est devenue un élément de décision important. Celle-ci, réalisée à partir d"une grille de critères objectifs et avec l"avis des PPH, a permis de mettre en avant les avantages de la pompe Repeater. L"évaluation économique a confirmé le choix de la pompe Repeater qui est la moins chère à l"achat et en termes de consommables et accessoires.

En ne considérant que les diffuseurs, pour lesquels l"avantage de la pompe est démontré, nous pouvons nous demander si une couverture de 3,2 % (908 diffuseurs à DS sur 28 449 préparations annuelles) justifie l"achat d"un tel automate. Il apparaît alors nécessaire d"augmenter le nombre d"unités préparées à l"aide de la pompe pour amortir l"investissement financier. Par conséquent, il faut élargir la fabrication automatisée aux poches avec l"exemple des poches d"oxaliplatine ou encore de paclitaxel. Néanmoins, le manque de données de stabilité de certaines molécules dont le volume annuel de production est important constitue un frein à l"expansion de la méthode. Une seconde option serait de proposer la sous-traitance des préparations à d"autres établissements ; les recettes des ventes permettraient alors de rentabiliser le surcoût de la pompe. Un contrat de sous-traitance existe déjà entre les hôpitaux de Thionville et de Briey et un projet se dessine entre l"hôpital de Mercy et l"hôpital d"instruction des armées de Legouest. De plus, il existe une autre possibilité qui toutefois remet en considération les pratiques actuelles : préparer des seringues de produit pur pour une administration en bolus au pousse seringue électrique. De telles préparations sont faciles à automatiser car elles ne demandent pas d"étape de dilution. Mais le principal frein à cette pratique est le manque de données concernant la stabilité des produits purs dans des seringues.

Il ne faut pas oublier que le surcoût de l"activité est aussi à comparer avec des données non chiffrables telles que le gain de qualité apporté au niveau de la préparation et du service au patient. Il faudrait pour ce faire définir des indicateurs de performance qui seraient évalués à partir d"une étude théorique ou rétrospective. Ces indicateurs peuvent être le temps libéré par les préparations anticipées pour la fabrication d"autres chimiothérapies, l"impact sur les délais de dispensation de celles-ci et le ressenti du patient.

La mise en place d"une activité de DB impose des changements à chaque maillon du circuit des chimiothérapies aussi bien dans la pharmacie que dans les services de soin.

Pour les spécialités gérées en DS et dont la dose prescrite est comprise dans l"une des fourchettes de doses définies, le médecin prescripteur aura la possibilité de prescrire une DS. Pour faciliter les démarches, l"installation du module « Dose-Banding » sur le logiciel Chimio® est envisagée, une formation à son utilisation sera nécessaire. Pour les infirmières,

l"unique changement engendré concerne l"étiquetage des préparations qui présenteront une double-étiquette : la première correspondant aux informations produit (désignation, dose, date de péremption…) et la seconde correspondant à l"étiquette nominative du patient (identité, service, produit).

Au sein de l"UPCC, les changements sont multiples. Les PPH devront appréhender une nouvelle organisation combinant les préparations extemporanées et les préparations d"avance et se former à l"utilisation de la pompe Repeater. En effet, par rapport à la pratique actuelle, l"encombrement de l"automate réduit la place disponible pour les consommables et pour manipuler : il est alors important d"organiser le plan de travail afin d"assurer la marche en avant des éléments et ainsi limiter les risques d"erreur. De plus, l"activité nécessitera du temps pharmacien supplémentaire qu"il est nécessaire de prendre en considération. Celui-ci se verra attribué de la « gestion administrative » des séries : lancement des campagnes de production, suivi des dispensations, gestion des stocks, contrôles des produits finis… Actuellement effectuée à l"aide de fichiers Excel, elle sera facilitée grâce à l"utilisation du logiciel Chimio®. Enfin, le système documentaire qui constitue un élément essentiel de l"assurance qualité devra intégrer la pratique du DB. Certains documents relatifs à la réalisation d"une série sont déjà rédigés et devront être approuvés : mode opératoire de fabrication d"une série, dossier de lot d"une série. D"autres restent à créer : procédure de lancement de la fabrication d"une série, procédure de dispensation d"une DS.

D"un point de vue réglementaire se pose la question du statut à accorder à ses préparations : magistrales ou hospitalières.

- Les préparations magistrales sont des « médicaments préparés extemporanément en pharmacie selon une prescription médicale destinés à un malade déterminé en raison de l"absence de spécialité pharmaceutique disponible » [76].
- Les préparations hospitalières correspondent à « tout médicament […] préparé selon les indications de la Pharmacopée en conformité avec les bonnes pratiques, en raison de l"absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée dans une PUI […]. Les préparations hospitalières sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients. Elles font l"objet d"une déclaration auprès de l"ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) […] » [76,77].

Attribuer le statut de préparation hospitalière impose des changements quant aux essais à réaliser. En effet pour répondre aux exigences des BPP [5], pour les préparations magistrales et hospitalières, le contrôle du conditionnement et de l"étiquetage, ainsi que celui de l"environnement doivent être réalisés. De plus les préparations doivent satisfaire aux contrôles microbiologiques mentionnés dans la Pharmacopée à savoir l"essai de stérilité. Toutefois, pour les préparations magistrales dont « la taille de lot n"est pas suffisante », il est précisé dans les BPP que l"essai de stérilité n"est pas obligatoire ; le pharmacien « évalue le risque associé à la stérilité en prenant en compte les différents paramètres critiques lui permettant d"avoir une garantie suffisante en vue de la libération de la préparation » [5]. Dans le cas des préparations hospitalières, la réalisation de l"essai de stérilité devient alors une obligation. Aux vues de la petite taille des séries (dix unités) et de la courte durée de

stabilité des préparations (21 à 28 jours), accorder le statut de préparation hospitalière devient compliqué vis à vis de la réalisation de l"essai de stérilité. Celui-ci impose une mise en quarantaine des préparations pendant 14 jours avant leur libération les rendant indisponibles pour la dispensation pendant la moitié (cas des poches d"oxaliplatine) voire les deux tiers (cas des diffuseurs de 5FU) de leur durée de stabilité.

Nous somme dans le cas d"une préparation fabriquée sans ordonnance mais dispensée après prescription ; grâce au suivi des dispensations chaque préparation est unique (numéro d"ordonnancier qui lui est propre) et rattachée à un seul patient. Par ailleurs, le cadre d"assurance qualité dans lequel la préparation est réalisée est tout aussi rigoureux grâce à la mise en place des contrôles de teneur et gravimétriques. L"activité proposée s"inscrit dans un flou réglementaire majoré par le fait que l"autorisation pour la réalisation des préparations hospitalières est donnée par les ARS (Agences Régionales de Santé) selon des critères variables d"une région à l"autre. Cette situation devra évoluer si le DB venait à se développer en France, imposant la définition d"un statut pour ses préparations ainsi que les essais auxquels elles doivent se soumettre.

Bibliographie

[1] « CépiDc : Centre d"épidémiologie sur les causes médicales de décès ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.cepidc.inserm.fr/site4/ > (consulté le 21 décembre 2015)

[2] INCA (Institut National Du Cancer). « Les données e-cancer ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.e-cancer.fr/ > (consulté le 21 décembre 2015)

[3] INCA (Institut National Du Cancer). « L"activité hospitalière en cancérologie ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Activite-hospitaliere > (consulté le 21 décembre 2015)

[4] INCA (Institut National Du Cancer). « Circulaire DHOS/SDO no 2005-101 du 22 février 2005 relative à l"organisation des soins en cancérologie ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2005/05-03/a0030034.htm > (consulté le 10 août 2015)

[5] ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). « Bonnes pratiques de préparation ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-preparation/(offset)/4 > (consulté le 7 août 2015)

[6] Anderson R. T., Camacho F. T., Balkrishnan R. « Willing to wait?: the influence of patient wait time on satisfaction with primary care ». *BMC Health Serv. Res.* [En ligne]. 2007. Vol. 7, p. 31. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1186/1472-6963-7-31 >

[7] Thomas S., Glynne-Jones R., Chait I. « Is it worth the wait? A survey of patients" satisfaction with an oncology outpatient clinic ». *Eur. J. Cancer Care (Engl.)*. mars 1997. Vol. 6, n°1, p. 50-58.

[8] Oncologie-medical-hegp.fr. « HDJ-Proche ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.oncologie-medicale-hegp.fr/hdj-proche/ >

[9] Bonan B. et al. « FabAct®: a decision-making tool for the anticipation of the preparation of anticancer drugs ». *J. Eval. Clin. Pract.* [En ligne]. décembre 2010. Vol. 16, n°6, p. 1129-1135. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2753.2009.01281.x >

[10] Gibson J. G., Evans W. A. « Clinical Studies of the Blood Volume II - The Relation of Plasma and Total Blood Volume to Venous Pressure, Blodd Velocity Rate, Physical Measurements, Age and Sex in Ninety Normal Humans. » *J. Clin. Invest.* [En ligne]. mai 1937. Vol. 16, n°3, p. 317-328. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1172/JCI100860 >

[11] Crawford J. D., Terry M. E., Rourke G. M. « Simplification of Drug Dosage Calculation by Application of the Surface Area Principle ». *Pediatrics*. 1 mai 1950. Vol. 5, n°5, p. 783-790.

[12] Lokiec F. « Usefulness of a pharmacokinetic approach for clinical antineoplastic chemotherapy evaluation ». *Bull. Cancer (Paris)*. avril 1999. Vol. 86, n°4, p. 341-344.

[13] Pinkel D. « The Use of Body Surface Area as a Criterion of Drug Dosage in Cancer Chemotherapy ». *Cancer Res.* 1 août 1958. Vol. 18, n°7, p. 853-856.

[14] Freireich E. J. et al. « Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey, and man ». *Cancer Chemother. Rep.* mai 1966. Vol. 50, n°4, p. 219-244.

[15] Du Bois D., Du Bois E. F. « A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916 ». *Nutr. Burbank Los Angel. Cty. Calif.* octobre 1989. Vol. 5, n°5, p. 303-311-313.

[16] Gillian A. « Toolkit : How to implement dose banding of chemotherapy ». *Cancer Netw. Pharm. Forum*. 2008.

[17] Yu C.-Y., Lo Y.-H., Chiou W.-K. « The 3D scanner for measuring body surface area: a simplified calculation in the Chinese adult ». *Appl. Ergon.* [En ligne]. mai 2003. Vol. 34, n°3, p. 273-278. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/S0003-6870(03)00007-3 >

[18] Verbraecken J. et al. « Body surface area in normal-weight, overweight, and obese adults. A comparison study ». *Metabolism.* [En ligne]. avril 2006. Vol. 55, n°4, p. 515-524. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2005.11.004 >

[19] Mathijssen R. H. J. et al. « Flat-Fixed Dosing Versus Body Surface Area–Based Dosing of Anticancer Drugs in Adults: Does It Make a Difference? ». *The Oncologist* [En ligne]. 1 août 2007. Vol. 12, n°8, p. 913-923. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.12-8-913 >

[20] Crochow L. B., Baraldi C., Noe D. « Is Dose Normalization to Weight or Body Surface Area Useful in Adults? ». *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* [En ligne]. 21 février 1990. Vol. 82, n°4, p. 323-325. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1093/jnci/82.4.323 >

[21] Favre R., Duffaud F., Erard G. « Dose expression of antineoplastic drugs ». *Rev. Médecine Interne Fondée Par Société Natl. Francaise Médecine Interne*. 1996. Vol. 17, n°7, p. 586-596.

[22] Baker S. D. et al. « Role of body surface area in dosing of investigational anticancer agents in adults, 1991-2001 ». *J. Natl. Cancer Inst.* 18 décembre 2002. Vol. 94, n°24, p. 1883-1888.

[23] Felici A., Verweij J., Sparreboom A. « Dosing strategies for anticancer drugs: the good, the bad and body-surface area ». *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990*. septembre 2002. Vol. 38, n°13, p. 1677-1684.

[24] Gurney H. « Dose calculation of anticancer drugs: a review of the current practice and introduction of an alternative. » *J. Clin. Oncol.* 1 septembre 1996. Vol. 14, n°9, p. 2590-2611.

[25] Kaestner S. A., Sewell G. J. « Chemotherapy dosing part I: scientific basis for current practice and use of body surface area ». *Clin. Oncol. R. Coll. Radiol. G. B.* février 2007. Vol. 19, n°1, p. 23-37.

[26] Miller A. A. « Body surface area in dosing anticancer agents: scratch the surface! ». *J. Natl. Cancer Inst.* 18 décembre 2002. Vol. 94, n°24, p. 1822-1823.

[27] Ekhart C. et al. « Flat dosing of carboplatin is justified in adult patients with normal renal function ». *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* [En ligne]. 1 novembre 2006. Vol. 12, n°21, p. 6502-6508. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-1076 >

[28] Mathijssen R. H. J., Van Schaik R. H. N. « Genotyping and phenotyping cytochrome P450: perspectives for cancer treatment ». *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990* [En ligne]. janvier 2006. Vol. 42, n°2, p. 141-148. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2005.08.035 >

[29] Relling M. V., Dervieux T. « Pharmacogenetics and cancer therapy ». *Nat. Rev. Cancer* [En ligne]. novembre 2001. Vol. 1, n°2, p. 99-108. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1038/35101056 >

[30] Marsh S., McLeod H. L. « Cancer pharmacogenetics ». *Br. J. Cancer* [En ligne]. 12 janvier 2004. Vol. 90, n°1, p. 8-11. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6601487 >

[31] Baker J. P., Jones S. E. « Rationalisation of chemotherapy services in the University Hospital Birmingham National Health Science Trust ». *J. Oncol. Pharm. Pract.* [En ligne]. 1 mars 1998. Vol. 4, n°1, p. 10-14. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1177/107815529800400101 >

[32] Plumridge R. J., Sewell G. J. « Dose-banding of cytotoxic drugs: a new concept in cancer chemotherapy ». *Am. J. Health-Syst. Pharm. AJHP Off. J. Am. Soc. Health-Syst. Pharm.* 15 septembre 2001. Vol. 58, n°18, p. 1760-1764.

[33] Williamson S., Polwart C. « Guidelines for the dose-banding of cancer chemotherapy. » *North Engl. Cancer Netw.* [En ligne]. 2011. Disponible sur : < http://www.nescn.nhs.uk/wp-content/uploads/2012/11/NECN-dose-banding-guidelines-version-1.51.pdf >

[34] Kaestner S. A., Sewell G. J. « A National Survey Investigating UK Prescribers‟ Opinions on Chemotherapy Dosing and „Dose-Banding‟ ». *Clin. Oncol.* [En ligne]. mai 2009. Vol. 21, n°4, p. 320-328. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2008.12.004 >

[35] Hempel G., Boos J. « Flat-Fixed Dosing Versus Body Surface Area–Based Dosing of Anticancer Drugs: There Is a Difference ». *The Oncologist* [En ligne]. 1 août 2007. Vol. 12, n°8, p. 924-926. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.12-8-924 >

[36] Bonadonna G. et al. « Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up ». *N. Engl. J. Med.* [En ligne]. 6 avril 1995. Vol. 332, n°14, p. 901-906. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199504063321401 >

[37] Chatelut E. et al. « Dose banding as an alternative to body surface area-based dosing of chemotherapeutic agents ». *Br. J. Cancer* [En ligne]. 25 septembre 2012. Vol. 107, n°7, p. 1100-1106. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2012.357 >

[38] Jenkins P., Wallis R. « Dose-rounding of adjuvant chemotherapy for breast cancer: an audit of toxicity ». *J. Oncol. Pharm. Pract. Off. Publ. Int. Soc. Oncol. Pharm. Pract.* [En ligne]. décembre 2010. Vol. 16, n°4, p. 251-255. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1177/1078155209351304 >

[39] Pouliquen A.-L. et al. « Dose standardisation of anticancer drugs ». *Int. J. Clin. Pharm.* [En ligne]. avril 2011. Vol. 33, n°2, p. 221-228. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1007/s11096-010-9478-6 >

[40] Escalup L., Jourdan N. « Standardisation des doses de cytotoxiques ». [En ligne]. 2013. Disponible sur : < http://www.gerpac.eu/spip.php?article910 >

[41] Loboda C. « 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 ». [En ligne]. Thèse de doctorat en pharmacie. Nancy : Université de Lorraine, 2014. 108 p. Disponible sur : < http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2014_LOBODA_CAROLINE.pdf >

[42] Loison G. « Mise en place des doses standards de chimiothérapies au centre hospitalier du Mans ». [En ligne]. Thèse de doctorat en pharmacie. Angers : Université d"Angers, 2013. 107 p. Disponible sur : < http://dune.univ-angers.fr/fichiers/20043628/2013PDEPH1615/fichier/1615F.pdf >

[43] Blondeel S. « Standardisation des doses d"anticancéreux par voie injectable, faisabilité de la production en série sur 2 hôpitaux ». [En ligne]. 2007. Disponible sur : < http://www.gerpac.eu/spip.php?article535 >

[44] Kaatz O. « Une expérience de standardisation de dose : Application aux anticorps monoclonaux ». [En ligne]. 2009. Disponible sur : < http://www.gerpac.eu/spip.php?article134 >

[45] Fargier E. et al. « Feasibility study on implementation of dose banding in a teaching hospital ». *Eur. J. Hosp. Pharm.* [En ligne]. 1 mars 2015. Vol. 22, n°Suppl 1, p. A38-A39. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1136/ejhpharm-2015-000639.92 >

[46] Faure P., Noirez V. « Préparations hospitalières de médicaments anticancéreux à doses standardisées ou "dose-banding". Étude pilote à l"hôpital Bon-Secours du CHR de Metz-Thionville. » *Tech. Hosp.* 02 2010. n°719, p. 27-34.

[47] Hennebicq S. et al. « Standard doses applied to preparations of injectable drugs and their reconstitution in the hospital: methodology and implementation ». *J. Pharm. Belg.* mars 2014. n°1, p. 42-54.

[48] Debarre C. et al. « Intérêt de la pompe BAXA Repeater pour la préparation des diffuseurs de 5FU ». [En ligne]. 2013. Disponible sur : < http://www.onco-poitou-charentes.fr/files/rrc/post-pharma/organisation-01.pdf >

[49] Massot V. et al. « Automatisation de la préparation de diffuseurs de 5FU : comparaison de 2 systèmes ». [En ligne]. 2013. Disponible sur : < http://www.onco-poitou-charentes.fr/files/rrc/post-pharma/organisation-01.pdf >

[50] Roland I. et al. « Pompes pour la préparation aseptique de seringues de chimiothérapies anticancéreuses ». [En ligne]. 2011. Disponible sur : < http://www.gerpac.eu/spip.php?article713 >

[51] Verrey A.-S. « Evaluation des performances de l'automate PharmaHelp pour la production de proches injectables de cytotoxiques ». [En ligne]. 2015. Disponible sur : < http://synprefh.org/rc/org/synprefh/htm/Article/2012/20120406-085849-336/src/htm_fullText/fr/hopi2015_comm-orale-20.pdf >

[52] ICU Medical. « Pharmacy Compounding Systems ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.icumed.com/ > (consulté le 6 août 2015)

[53] Baxter. « Pharmacy Workflow ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.baxtermedicationdeliveryproducts.com/index.html > (consulté le 6 août 2015)

[54] Medical Dispensing Systems. « Products - PharmaHelp ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.medicaldispensing.nl/pharmahelp---laf > (consulté le 6 août 2015)

[55] Health Robotics. « I.V.STATION® ONCO ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.health-robotics.com/en/solutions/i-v-station-onco/ > (consulté le 6 août 2015)

[56] Intelligent Hospital Systems. « Product - RIVA ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.intelligenthospitals.com/IHS/product.php > (consulté le 6 août 2015)

[57] Martignoni S. et al. « Interest of dose banding in the preparation of 5-FU infusors in ambulatory care ». [En ligne]. 2013. Disponible sur : < http://files.chuv.ch/internet-docs/pha/recherche/pha_poster_2013_eahp_dose_banding_smar.pdf >

[58] Vigneron J. et al. « Intérêt de la standardisation des doses pour la réattribution des préparations de chimiothérapies destinées au service d'Hématologie ». [En ligne]. 17 octobre 2013. Disponible sur : < http://www.infostab.fr/upload/files/7400d580cd21f2014ff102526803fcf36df742c0/Poster_standardisation_SFPO_2013_OK.pdf?PHPSESSID=g035dqn44k2uncqq2ti84mfeh6 >

[59] Infostab. « Stabilis 4.0 ». Disponible sur : < http://www.stabilis.org/ > (consulté le 22 novembre 2015)

[60] ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use). « The GCC Guidelins for Stability Testing of Drug Substances and Phamraceutical Products ». In : *Top. Harmon. - Stab.* [En ligne]. Disponible sur : < http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html > (consulté le 22 novembre 2015)

[61] WHO (World Health Organization). « WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations - Annex 5 : Guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substances in conventional dosage forms ». [En ligne]. Genève : World Health Organization, 1996. (Technical Report Series ; 863). Disponible sur : <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js5516e/15.2.html > (consulté le 27 juillet 2015)

[62] Sautou V. « Guide méthodologique des études de stabilité des préparations ». [En ligne]. 2013. Disponible sur : < http://www.sfpc.eu/fr/item1/finish/34-documents-sfpc-public/354-guide-sfpc-methodologie-des-etudes-de-stabilite-des-preparations/0.html >

[63] Bardin C. et al. « Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: a European consensus conference ». *Ann. Pharm. Fr.* [En ligne]. juillet 2011. Vol. 69, n°4, p. 221-231. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2011.07.002 >

[64] Daugherty A. L., Mrsny R. J. « Formulation and delivery issues for monoclonal antibody therapeutics ». *Adv. Drug Deliv. Rev.* [En ligne]. 7 août 2006. Vol. 58, n°5-6, p. 686-706. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2006.03.011 >

[65] Malbranche C. et al. « Relevant activity and performance indicator for pharmacy compounding: Benchmarking for two oncology drugs compounding pharmacy laboratories ». *Pharm. Hosp. Clin.* [En ligne]. juin 2013. Vol. 48, n°2, p. e5-e14. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.phclin.2013.05.001 >

[66] Vidal L.-A. et al. « Applying AHP to select drugs to be produced by anticipation in a chemotherapy compounding unit ». *Expert Syst. Appl.* [En ligne]. mars 2010. Vol. 37, n°2, p. 1528-1534. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.eswa.2009.06.067 >

[67] EVidal. « Monographie Fluorouracile ». Disponible sur : < http://evidal.fr/showProduct.html?productId=104476 > (consulté le 13 juin 2015)

[68] EVidal. « Monographie Oxaliplatine ». Disponible sur : < http://evidal.fr/showProduct.html?productId=101565 > (consulté le 13 juin 2015)

[69] Camut A. « Mise en place du contrôle terminal des préparations d"anticancéreux injectables par spectrométrie UV-visible-IRTF, Multispec® à l"Unité de Pharmacie Clinique et Cancérologique de l"Hôpital Bon Secours de Metz : Aspects analytiques et organisationnels ». [En ligne]. Thèse de doctorat en pharmacie. Nancy : Université Henri Poincare, 2011. 110 p. Disponible sur : < http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2009_CAMUT_ALEXANDRA.pdf >

[70] ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use). « Validation of Analytical Procedures : Text and Methodology (Q2 R1) ». Disponible sur : < http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html > (consulté le 31 janvier 2016)

[71] Holly S. « Best Practices for Aseptic Media-Fill Testing ». *Pharm. Purch. Prod.* 2007. Vol. 4, n°8, p. 50.

[72] Fouque J. « Evaluation de la préparation par campagne de diffuseurs de 5-Fluorouracil à partir d"une solution mère » - *GERPAC*. [En ligne]. 2012. Disponible sur : < http://www.gerpac.eu/spip.php?article841 > (consulté le 11 février 2016)

[73] Duquesne J. et al. « Évaluation de l"utilisation de la pompe Baxa Repeater® pour la préparation de diffuseurs de chimiothérapie ». *Pharm. Hosp. Clin.* [En ligne]. décembre 2012. Vol. 47, n°4, p. 291. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.phclin.2012.10.080 >

[74] Taurin, S. « Evaluation de la contamination chimique lors de la préparation de chimiothérapies au sein d"une URCC » - *GERPAC*. [En ligne]. 2011. Disponible sur : < http://www.gerpac.eu/spip.php?article751 > (consulté le 11 février 2016)

[75] Sankhare D. et al. « Utilisation optimale de la pompe péristaltique BAXA REPEAT® pour la fabrication de lots de préparations hospitalières ». *Pharm. Hosp. Clin.* [En ligne]. décembre 2012. Vol. 47, n°4, p. 278. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.phclin.2012.10.046 >

[76] *Code de la Santé Publique - Art L5121-1*. [En ligne]. 2014. Disponible sur : < http://legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000029962685&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20151222&fastPos=4&fastReqId=956864480&oldAction=rechCodeArticle >

[77] ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). « Préparations hospitalières ». Disponible sur : < http://ansm.sante.fr/Activites/Preparations-hospitalieres/Preparations-hospitalieres/(offset)/0 > (consulté le 20 mars 2016)

Liste des annexes

Annexe 1 : *Classement des molécules éligibles au « dose banding »*..... 96

Annexe 2 : *Mode opératoire : série de dix diffuseurs 4000 mg avec la pompe automatique Repeater* 98

Annexe 3 : *Questionnaire d'évaluation des pompes medOC et Repeater destiné aux préparateurs en pharmacie hospitalière Réponses apportées* 102

Annexe 4 : *Evaluation économique : comparaison de la production d'une série de 10 diffuseurs de 5FU avec la pompe medOC ou Repeater* 105

Annexe 5 : *Evaluation économique : comparaison de la production d'une série de 10 poches d'oxaliplatine avec la pompe medOC ou Repeater*..... 106

ANNEXE 1 :

CLASSEMENT DES MOLÉCULES ÉLIGIBLES AU « DOSE BANDING »

Tableau I : Classement des molécules selon les critères majeurs de consommation et de stabilité et en considérant le caractère anticorpos monoclonal ou non de la spécialité.

	Paclitaxel	Carboplatine	Oxaliplatine	5FU diffuseurs	Cyclophosphamide	Gemcitabine	Irinotécan	Cytarabine	5FU poches	Azacitidine	Rituximab	Bortezomib	Etoposide	Infliximab	Bevacizumab
CONSOMMATION ANNUELLE															
Mercy	743	654	404	602	879	521	205	1376	560	4082	866	833	503	658	341
Bel-Air	970	806	655	671	83	365	375	0	1840	0	0	0	167	0	256
CHR	1713	1460	1059	1273	962	886	580	1376	2400	4082	866	33	670	658	597
Score	**3**	**3**	**2**	**3**	**1**	**1**	**1**	**3**	**3**	**3**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**
ANTICORPS MONOCLONAUX															
Oui/Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Oui	Oui
Score	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**0**	**1**	**1**	**0**	**0**
STABILITÉ															
Jours	16	28	30	21	28	28	28	14	14	0	180	30	7	30	90
Score	**1**	**2**	**2**	**1**	**2**	**2**	**2**	**0**	**0**	**0**	**3**	**2**	**0**	**2**	**3**

Tableau II : Classement des molécules selon les critères mineurs.

	Paclitaxel	Carboplatine	Oxaliplatine	5FU diffuseurs	Cyclophosphamide	Gemcitabine	Irinotécan	Cytarabine	5FU poches	Azacitidine	Rituximab	Bortezomib	Etoposide	Infliximab	Bevacizumab
PRÉPARATION CONTRAIGNANTE															
Oui/Non	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Non	Oui	Non	Non	Non	Oui	Non
Score	2	2	1	2	2	2	1	2	1	2	1	1	1	2	1
MISE À DISPOSITION RAPIDE															
Oui/Non	Oui	Non	Oui	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non
Score	2	1	2	1	1	1	2	1	1	2	2	1	1	1	1
COÛT DE LA PRÉPARATION															
€/prep.	12,37	16,08	13,27	3,17	23,05	19,34	21,25	11,23	0,53	422,88	1884,4	609,01	3,77	2080,7	1774,7
Score	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0
TOTAL	**12**	**12**	**8**	**6**	**4**	**4**	**4**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**

ANNEXE 2 :
MODE OPÉRATOIRE : SÉRIE DE DIX DIFFUSEURS 4000 MG
AVEC LA POMPE AUTOMATIQUE REPEATER

FICHE DE CAMPAGNE
Diffuseurs 5FU 4000 mg
Série de 10 diffuseurs

Formule unitaire :			
FLUOROURACILE DIFFUSEURS LV5 – 256 mL	**4000 mg**	soit	**80 mL**
NaCl 0,9 %	Qsp 256 mL	soit	176 mL

APPAREILLAGE

Pompe automatique Repeater	N° série :

ETAPES DE PRE-PRODUCTION

⇒ Préparer le matériel nécessaire, remplir la feuille « Liste du matériel ».

⇒ Décontaminer le matériel à l'alcool, le mettre en panier et l'envoyer sous l'isolateur.

ETAPES DE FABRICATION

Se référer aux modes opératoires :
En cours de rédaction

1 Installation

⇒ Installer et mettre en marche la pompe.

⇒ Installer la tubulure et connecter 1 spiros à chacune des extrémités.

⇒ **Appuyer sur Drawback**.

2 Etape 1 : Remplissage de la poche mère

⇒ Munir la poche mère 3L d'une valve Nanoclave (valve grise) et d'un trocart.

⇒ Sélectionner la vitesse « High 5 »

- Appuyer successivement sur : « High », « 5 ».

2.1 Remplissage avec 5FU

900 mL ⇔ 9 flacons de 100 mL

⇒ **Remettre à zéro les unités délivrées : *« Clear Units Filled ».***

⇒ Mettre des spikes sur tous les flacons de 5FU.

⇒ Connecter la tubulure en aval avec la poche mère 3L

⇒ Connecter la tubulure en amont avec le premier flacon

⇒ Vider le flacon dans la tubulure :

- Appuyer sur « Start » pour lancer le transvasement (sans saisir de volume).
- Appuyer sur « Start » une fois que le flacon est vide.

⇒ Répéter l'opération pour vider au total 9 flacons.

- **Bien vider la tubulure après le dernier flacon**.

Contrôles :

✓ **Le nombre de flacons utilisés correspond au nombre de flacons programmés.**

2.2 Remplissage avec le solvant NaCl

1867 mL ⇔ 800 mL + 950 mL + 117 mL

⇒ Déconnecter la poche mère et connecter une seringue 50 mL (munie d'un connecteur)

⇒ Connecter la tubulure en amont avec la première poche de NaCl 0,9%.

⇒ Purger la tubulure avec 40 mL de NaCl 0,9% :

- Appuyer successivement sur : « Volume », « 40 », « Volume »
- Lancer le remplissage en appuyant sur « Start »

⇒ Vider la seringue dans une poche vide « poubelle » ou un redon – bien pousser le piston.

⇒ Calibration : Remarque : la vitesse n'est pas modifiée (High5)

- Programmer un volume de 40 mL :
  - Appuyer successivement sur : « Volume », « 40 », « Volume »
  - Lancer le remplissage en appuyant sur « Start »
  - Remarque : maintenir la seringue verticalement pendant le remplissage
- Lire le volume réellement délivré ⇔ « volume piston »
- Corriger :
  - Appuyer successivement sur : « Adjust », « *volume lu* », « Adjust »
  - Un message de confirmation s'affiche : « Entered »
- Contrôler en redemandant un volume de 40 mL (après avoir vidé la seringue dans la poche « poubelle ») – répéter l'opération autant de fois que nécessaire.

Contrôles :

✓ **Montage**

✓ **Volume de calibration (seringue).**

⇒ **Remettre à zéro les unités délivrées**

Remplissage en 3 étapes :

⇒ Sélectionner le volume 800 mL : « volume », « 800 », « volume ».

⇒ Appuyer sur « Start » pour lancer le remplissage

⇒ Installer une deuxième poche de NaCl 1000 mL

⇒ Sélectionner le volume 950 mL : « volume », « 950 », « volume ».

⇒ Appuyer sur « Start » pour lancer le remplissage

⇒ Installer une troisième poche de NaCl 1000 mL

⇒ Sélectionner le volume 117 mL : « volume », « 117 », « volume ».

⇒ Appuyer sur « Start » pour lancer le remplissage

⇒ Une fois la poche mère remplie : clamper la tubulure, déconnecter la poche mère.

- **Attention : ne pas dévisser la valve Nanoclave (grise)**

⇒ Remarque : Ne pas enlever la poche de NaCl 1000 mL.

3 Contrôle teneur

⇒ A l'aide d'une seringue 3 mL vider la tubulure de la poche

⇒ **Bien homogénéiser le mélange.**

⇒ Prélever 1,5 mL et l'injecter dans un vial. Etiqueter et envoyer au labo de contrôle.

✓ **Attendre la validation du labo de contrôle**

4 Etape 2 : remplissage des diffuseurs

⇒ Pour chaque diffuseur : ôter le bouchon bleu et préparer un bouchon rouge.

4.1 Purge des diffuseurs avec solvant NaCl

⇒ Connecter en aval de la pompe un diffuseur et déclamper la tubulure.

⇒ **Remettre à zéro les unités délivrées**

⇒ Demander un volume de 10 mL : « Volume – 10 –Volume »

⇒ Appuyer sur « Start » pour lancer le remplissage

⇒ Déconnecter le diffuseur attendre la purge complète de la tubulure et poser un bouchon rouge.

⇒ Répéter l'opération pour les 10 diffuseurs.

⇒ Une fois les 10 diffuseurs remplis : déconnecter la poche de NaCl.

4.2 Remplissage des diffuseurs avec le mélange

⇒ Connecter en amont de la pompe la poche mère de 3L.

⇒ Connecter en aval de la pompe une seringue 50 mL (penser au connecteur seringue/seringue).

⇒ Déclamper la tubulure.

⇒ **Sélectionner la vitesse « Med 5 ».**

- Appuyer successivement sur : « Med », « 5 ».
- Un message s'affiche indiquant qu'il faut refaire une calibration.

⇒ Purger la tubulure avec 40 mL de NaCl 0,9% :

- Appuyer successivement sur : « Volume », « 40 », « Volume »
- Lancer le remplissage en appuyant sur « Start »
- Vérifier l'absence de bulles dans la tubulure, recommencer si nécessaire

⇒ Calibration :

- Programmer un volume de 40 mL :
  - Appuyer successivement sur : « Volume », « 40 », « Volume »
  - Lancer le remplissage en appuyant sur « Start »
  - Remarque : maintenir la seringue verticalement pendant le remplissage
- Lire le volume réellement délivré ⇔ « volume piston »
- Corriger :
  - Appuyer successivement sur : « Adjust », « *volume lu* », « Adjust »
  - Un message de confirmation s'affiche : « Entered »
- Contrôler en redemandant un volume de 40 mL (après avoir vidé la seringue dans la poche poubelle) – répéter l'opération autant de fois que nécessaire.

⇒ Connecter en aval de la pompe un diffuseur (déjà purgé)

⇒ **Remettre à zéro les unités délivrées.**

⇒ Demander un volume de 246 mL : « Volume », « 246 », « Volume »

Contrôles :

- ✓ **Montage.**
- ✓ **Volume programmé.**
- ✓ **Diffuseurs déjà purgés (bouchon rouge).**

⇒ Appuyer sur « Start » pour lancer le remplissage

⇒ Répéter l'opération pour chaque diffuseur.

⇒ Etiqueter et conditionner chaque diffuseur en sachet zippé.

5 Fin de la série

⇒ Après remplissage du dernier diffuseur, déconnecter la poche mère et la clamper.

⇒ Mettre les diffuseurs en panier pour les faire sortir.

⇒ Enlever les tubulures

6 Contrôles

⇒ Contrôler l'intégrité de chaque préparation et remplir la fiche de contrôle.

⇒ Peser chaque diffuseur et remplir la fiche de contrôle.

ANNEXE 3 :

QUESTIONNAIRE D'ÉVALUATION DES POMPES MEDOC ET REPEATER
DESTINÉ AUX PRÉPARATEURS EN PHARMACIE HOSPITALIÈRE
RÉPONSES APPORTÉES

INTÉRÊT D'UNE POMPE

1. Pensez-vous que l'utilisation d'une pompe apporte un gain dans un projet d'anticipation des préparations ? Réponses : 3

Oui	1	33%
Non	2	67%

2. Seriez-vous intéressé par une utilisation régulière d'une pompe pour la fabrication de préparations en séries (diffuseurs, poches…) ? Réponses : 3

Oui	3	100%
Non	0	0%

3. Seriez-vous intéressé pour réaliser manuellement des préparations en séries (diffuseurs, poches…) ? Réponses : 3

Oui	0	0%
Non	3	100%

CHOIX D'UN AUTOMATE

4. A votre avis, quel est le point fort de la pompe medOC ? Réponses : 3

Maniabilité	0	0%
Facilité de programmation	1	33%
Facilité du montage	0	0%
Robustesse	0	0%
Précision	1	33%
Sécurité d'utilisation	1	33%
Réduction des mouvements difficiles	0	0%
Autre	0	0%

5. A votre avis, quel est le point faible de la pompe medOC ? Réponses : 3

Maniabilité	1	33%	
Complexité de programmation	0	0%	
Complexité du montage	1	33%	
Robustesse	0	0%	
Précision	0	0%	
Sécurité d'utilisation	0	0%	
Réduction des mouvements difficiles	0	0%	
Autre	1	33%	Clavier à l'extérieur

6. A votre avis, quel est le point fort de la pompe Repeater ? Réponses : 3

Maniabilité	0	0%
Facilité de programmation	2	67%
Facilité du montage	1	33%
Robustesse	0	0%
Précision	0	0%
Sécurité d'utilisation	0	0%
Réduction des mouvements difficiles	0	0%
Autre	0	0%

7. A votre avis, quel est le point faible de la pompe Repeater ? Réponses : 3

Maniabilité	1	33%	
Complexité de programmation	0	0%	
Complexité du montage	0	0%	
Robustesse	0	0%	
Précision	0	0%	
Sécurité d'utilisation	0	0%	
Réduction des mouvements difficiles	0	0%	
Autre	2	67%	Encombrement

8. En termes de confort (sécurité d'utilisation, encombrement, ergonomie…), quel est le meilleur automate ? Vous pouvez argumenter votre réponse. Réponses : 3

medOC	0	0%	
Repeater	3	100%	- plus ergonomique, encombrement moindre

9. En termes de facilité d'utilisation (montage, programmation des volumes…), quel est le meilleur automate ? Vous pouvez argumenter votre réponse. Réponses : 3

medOC	0	0%	
Repeater	3	100%	- facilité d'utilisation globale, facilité de programmation - montage + simple, réglages (programmation volumes) simples

10. En termes de manipulation (enchainement des étapes d'une série, calibration…), quel est le meilleur automate ? Vous pouvez argumenter votre réponse. Réponses : 3

medOC	0	0%	
Repeater	3	100%	-moins de tubulures à monter

11. Quelle note globale de 1 à 10 attribueriez-vous à chacune des 2 pompes ? Réponses : 3

	medOC		Repeater	
1				
2				
3				
4				
5	2	67%		
6				
7	1	33%		
8			2	67%
9			1	33%
10				
Moyenne		5,67		8,33

12. Quel automate choisiriez-vous pour une utilisation en routine ? Justifiez votre réponse.

Réponses : 3

medOC	0	0%	
Repeater	3	100%	- facilité d'utilisation - programmation, montage - facilité d'utilisation - + facile d'utilisation que medOC : montage, calibration, ergonomie

PROJET D'ANTICIPATION ET DE DOSE BANDING

13. Commentaires sur le projet d'anticipation et de dose banding :

-"modification de l'organisation au sein du secteur : modalités de stockage des préparations, et de leur délivrance"

-"nécessité de définir des priorités en termes de préparations journalières pouvant occasionner un stress au niveau de l'équipe"

-"bien dans l'idée mais nécessité de positionner du personnel sur le "poste" des préparations en série = besoin en personnel supplémentaire"

-"quelle organisation par rapport aux autres préparations extemporanées?"

-"conditions de stockage?"

-"différenciation par rapport aux autres préparations pour éviter les erreurs en prenant les poches et étiquetant l'emballage

-"lassitude par rapport à un travail 'à la chaine' d'ou nécessité d'un PPH"

ANNEXE 4 :

EVALUATION ÉCONOMIQUE : COMPARAISON DE LA PRODUCTION D'UNE SÉRIE DE 10 DIFFUSEURS DE 5FU AVEC LA POMPE MEDOC OU REPEATER

Rubrique	Item	Coût unitaire TTC (€)	Pompe medOC Coefficient		Pompe medOC Coût	Pompe Repeater Coefficient		Pompe Repeater Coût
Personnel	Fabrication série par PPH	36,40	1,7	H	61,87	1,58	H	57,50
PERSONNEL		**SOUS-TOTAL**			**61,87**			**57,50**
Cons. Communs	Flacons 5FU - 100 mL	3,80	10	unités	37,98	10	unités	37,98
Cons. Communs	Spike	1,00	10	unités	10,00	10	unités	10,00
Cons. Communs	Poche NaCl 1000 mL	4,03	2	unités	8,06	3	unités	12,09
Cons. Communs	Poche vide 3L	2,15	1	unités	2,15	1	unités	2,15
Cons. Communs	Diffuseurs LV5 - Baxter	17,40	10	unités	174,00	10	unités	174,00
Cons. Communs	Bouchons	0,03	10	unités	0,30	0	unités	0,00
Cons. Communs	Valve anti-retour Tego®	3,00	1	unités	3,00	0	unités	0,00
Cons. Communs	Valve antiretour NanoClave®	0,70	10	unités	7,00	1	unités	0,70
Cons. Communs	Redon	1,42	1	unités	1,42	1	unités	1,42
CONSOMMABLES COMMUNS		**SOUS-TOTAL**			**243,91**			**238,34**
Cons. medOC	Kit simple	19,85	1	unités	19,85	0	unités	0,00
Cons. medOC	Kit double prélèvement	19,85	1	unités	19,85	0	unités	0,00
Cons. Repeater	Tubulure	19,25	0	unités	0,00	1	unités	19,25
Cons. Repeater	Spiros® (tubulure)	1,50	0	unités	0,00	2	unités	3,00
Cons. Repeater	Connecteur seringue/seringue	4,43	0	unités	0,00	1	unités	4,43
Cons. Repeater	Seringue 50 mL	0,20	0	unités	0,00	1	unités	0,20
CONSOMABLES SPECIFIQUES		**SOUS-TOTAL**			**39,70**			**26,88**
		TOTAL			**345,48**			**322,72**

ANNEXE 5 :

EVALUATION ÉCONOMIQUE : COMPARAISON DE LA PRODUCTION D'UNE SÉRIE DE 10 POCHES D'OXALIPLATINE AVEC LA POMPE MEDOC OU REPEATER

Rubrique	Item	Coût unitaire TTC (€)	Pompe medOC Coefficient		Pompe medOC Coût	Pompe Repeater Coefficient		Pompe Repeater Coût	Manuelle Coefficient		Manuelle Coût
Personnel	Fabrication série par PPH	36,40	1,9	H	69,15	1,66	H	60,42	1,26	H	45,86
PERSONNEL		**SOUS-TOTAL**			**69,15**			**60,42**			**45,86**
Cons. Communs	Flacon oxaliplatine-20 mL	7,00	17	unités	119,08	16	unités	112,07	15	unités	105,07
Cons. Communs	Spike	1,00	17	unités	17,00	16	unités	16,00	15	unités	15,00
Cons. Communs	Poche G 5% 1000 mL	1,15	3	unités	3,45	3	unités	3,45	0	unités	0,00
Cons. Communs	Trocart pour poche	0,80	1	unités	0,80	1	unités	0,80	0	unités	0,00
Cons. Communs	Poche vide 3L	2,15	1	unités	2,15	1	unités	2,15	0	unités	0,00
Cons. Communs	Poches filles vides 250 mL	4,08	10	unités	40,80	10	unités	40,80	0	unités	0,00
Cons. Communs	Raccord simple ambré	0,57	10	unités	5,70	10	unités	5,70	10	unités	5,70
Cons. Communs	Bouchons	0,03	10	unités	0,30	10	unités	0,30	10	unités	0,30
Cons. Communs	Poche G 5% 250mL	2,51	0	unités	0,00	0	unités	0,00	10	unités	25,10
Cons. Communs	Poche G 5% 100mL	2,22	1	unités	2,22	1	unités	2,22	0	unités	0,00
Cons. Communs	Valve anti-retour Tego®	3,00	1	unités	3,00	0	unités	0,00	0	unités	0,00
Cons. Communs	Valve antiretour NanoClave®	0,70	0	unités	0,00	1	unités	0,70	0	unités	0,00
Cons. Communs	Redon	1,42	1	unités	1,42	1	unités	1,42	0	unités	0,00
CONSOMMABLES COMMUNS		**SOUS-TOTAL**			**195,92**			**185,61**			**151,17**
Cons. medOC	Kit simple	19,85	2	unités	39,70	0	unités	0,00	0	unités	0,00
Cons. medOC	Kit double prélèvement	19,85	1	unités	19,85	0	unités	0,00	0	unités	0,00
Cons. medOC	Poche vide 1L	2,15	1	unités	2,15	0	unités	0,00	0	unités	0,00
Cons. Repeater	Tubulure	19,25	0	unités	0,00	1	unités	19,25	0	unités	0,00
Cons. Repeater	Spiros® (tubulure)	1,50	0	unités	0,00	2	unités	3,00	0	unités	
Cons. Repeater	Connecteur seringue/seringue	4,43	0	unités	0,00	1	unités	4,43	0	unités	0,00
Cons. Repeater	Seringue 50 mL	0,20	0	unités	0,00	1	unités	0,20	0	unités	0,00
CONSOMABLES SPECIFIQUES		**SOUS-TOTAL**			**61,70**			**26,88**			**0,00**
		TOTAL			**326,77**			**272,91**			**197,03**

FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE DE LORRAINE

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 22 avril 2016

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : Mathilde HUMBERT

Sujet : Automatisation de la production anticipée de doses standardisées d'anticancéreux au CHR Metz-Thionville : étude pilote sur les diffuseurs de 5-fluorouracile et les poches d'oxaliplatine et comparaison de deux pompes semi-automatiques.

Jury :

Président : M. P. MAINCENT, Professeur
Directeur : Mme A. CAMUT, Pharmacien
Juges : Mme V. NOIREZ, Pharmacien
M. J-B. REGNOUF DE VAINS, Professeur

Vu,

Nancy, le 10 mars 2016

Le Président du Jury — Directeur de Thèse

M. Philippe MAINCENT — Mme Alexandra CAMUT

Vu et approuvé,

Nancy, le 22.03.2016

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

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le - 4 AVR 2016

Le Président de l'Université de Lorraine,

Pierre MUTZENHARDT

Pour le Président et par délégation
Le Vice-Président
Martial DELIGNON

N° d'enregistrement : 9114

N° d'identification : 9114

TITRE

Automatisation de la production anticipée de doses standardisées d'anticancéreux au CHR Metz-Thionville : étude pilote sur les diffuseurs de 5-fluorouracile et les poches d'oxaliplatine et comparaison de deux pompes semi-automatiques.

Thèse soutenue le 22 avril 2016

Par Mathilde Humbert

RESUME :

La production anticipée de doses standardisées d'anticancéreux est envisagée au CHR Metz-Thionville pour répondre à trois objectifs : réduire les délais de dispensation, améliorer les contrôles sur les préparations terminées sans retarder leur mise à disposition et répondre à l'essor de l'activité.

Le classement des préparations selon les critères d'éligibilité définis a permis de choisir deux candidats à l'étude pilote : les diffuseurs de 5-fluorouracile et les poches d'oxaliplatine. L'étude des doses prescrites a ensuite permis de définir leur schéma de DB.

Dans une optique d'optimisation de la production, de réduction du risque d'erreur lié aux gestes répétitifs et de diminution de la pénibilité des préparations, la production des séries est envisagée en utilisant un semi-automate : la pompe medOC (ICU Medical) ou la pompe Repeater (Baxter). La qualification des automates en termes de justesse, étanchéité et contamination microbiologique ont permis de valider leur utilisation pour la préparation des chimiothérapies. De ce fait, des modes opératoires permettant la production de séries de diffuseurs de 5-fluorouracile et de poches d'oxaliplatine ont été développés et mis en œuvre. Les deux pompes ainsi utilisées ont été comparées sur les plans techniques et économiques afin de sélectionner le modèle le plus adapté à nos pratiques. Les critères ayant été pris en compte sont : le temps de manipulation, les caractéristiques techniques et le coût. Les manipulations réalisées ont mis en évidence les avantages et inconvénients de chacune des pompes et nous ont permis de choisir la pompe adaptée à nos besoins.

MOTS CLES : doses standardisées, « dose banding », anticancéreux, production anticipée, pompe semi-automatique

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Dr Alexandra CAMUT	**Hôpital Mercy CHR Metz-Thionville**	**Expérimentale** ☑ **Bibliographique** ☐ **Thème** 6

Thèmes
1 – Sciences fondamentales
2 – Hygiène/Environnement
3 – Médicament
4 – Alimentation – Nutrition
5 - Biologie
6 – Pratique professionnelle