



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-theses-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 HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2010

FACULTE DE PHARMACIE

**LES PREPARATIONS HOSPITALIERES DE MEDICAMENTS
ANTICANCEREUX A DOSES STANDARDISEES
(CONCEPT DE « DOSE-BANDING ») :
UNE NOUVELLE TECHNIQUE DE FABRICATION
AU CHR DE METZ -THIONVILLE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 21 janvier 2010

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Sidonie FAURE**
née le 17 août 1984 à Nancy (54)

Membres du Jury

Président :	M. Pierre LABRUDE,	Professeur,	Faculté de Pharmacie de Nancy
Juges :	Mme Véronique NOIREZ,	Pharmacien hospitalier,	Hôpital Bon Secours de Metz
	Mme Sophie ZEMMOUCHE,	Pharmacien hospitalier,	Hôpital Maillot de Briey
	M. Jean VIGNERON,	Pharmacien hospitalier,	CHU de Nancy

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2009-2010

DOYEN

Chantal FINANCE

Vice-Doyen

Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie

Pierre LABRUDE

Commission de la Recherche

Jean-Claude BLOCK

Mobilité ERASMUS et Communication

Francine KEDZIEREWICZ

Hygiène Sécurité

Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine : Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie : Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du Collège d'Enseignement : Jean-Michel SIMON
Pharmaceutique Hospitalier

DOYEN HONORAIRE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Marie-Madeleine GALTEAU

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES
HONORAIRES**

Gérald CATAU

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER	Pharmacie clinique
Alain BAGREL.....	Biochimie
Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE.....	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL.....	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Christophe GANTZER	Microbiologie environnementale
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU.....	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE.....	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD.....	Pharmacologie cardiovasculaire
Dominique LAURAIN-MATTAR.....	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	Biochimie
Pierre LEROY	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	Chimie thérapeutique
Patrick MENU	Physiologie
Jean-Louis MERLIN.....	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON.....	Economie de la santé, législation pharmaceutique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Monique ALBERT	Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS	Parasitologie
Mariette BEAUD	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	Communication et santé
Isabelle BERTRAND.....	Microbiologie environnementale
Michel BOISBRUN	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER.....	Chimie Physique
Cédric BOURA.....	Physiologie
Jean-Claude CHEVIN	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT	Chimie analytique
Jocelyne COLLOMB	Parasitologie, Mycologie
Joël COULON.....	Biochimie
Sébastien DADE.....	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	Chimie analytique
Béatrice DEMORE.....	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	Biophysique, audioprothèse, acoustique
Florence DUMARCAY.....	Chimie thérapeutique
François DUPUIS.....	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	Hématologie

Adel FAIZ.....Biophysique-accoustique
 Luc FERRARI Toxicologie
 Stéphane GIBAUD Pharmacie clinique
 Thierry HUMBERT Chimie organique
 Frédéric JORAND Santé et environnement
 Olivier JOUBERT.....Toxicologie, sécurité sanitaire
 Francine KEDZIEREWICZ Pharmacie galénique
 Alexandrine LAMBERT Informatique, Biostatistiques
 Faten MERHI-SOUSSI.....Hématologie biologique
 Christophe MERLIN Microbiologie environnementale et
 moléculaire
 Blandine MOREAU Pharmacognosie
 Maxime MOURER.....Pharmacochimie supramoléculaire
 Francine PAULUS Informatique
 Christine PERDICAKIS Chimie organique
 Caroline PERRIN-SARRADO Pharmacologie
 Virginie PICHON Biophysique
 Anne SAPIN.....Pharmacie galénique
 Marie-Paule SAUDER Mycologie, Botanique
 Nathalie THILLY Santé publique
 Gabriel TROCKLE Pharmacologie
 Marie-Noëlle VAULTIER.....Biodiversité végétale et fongique
 Mohamed ZAIUO Biochimie et Biologie moléculaire
 Colette ZINUTTI Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD Anglais

ASSISTANT

Annie PAVIS Bactériologie

Bibliothèque Universitaire Santé - Lionnois (Pharmacie - Odontologie)

Anne-Pascale PARRET.....Directeur

SERMENT DES APOTHICAIRES



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

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

Ɖ'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.

Ɖe 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

Je tiens tout d'abord à remercier M. le Professeur Pierre Labrude, président du jury ainsi que Mme Sophie Zemmouche et M. Jean Vignerou pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Un merci particulier à Mme Véronique Noirez, directrice de thèse pour son soutien, son encadrement, sa disponibilité et son implication dans ce projet depuis les premiers jours.

Enfin merci à tous mes amis, ma famille et particulièrement mes parents, mon frère Sébastien et ma sœur Marie, mon fiancé Matthieu, et mes petites nièces Camille et Léa. Merci pour leur soutien, et leur amour tout au long de ces études pharmaceutiques.

TABLE DES MATIERES

Introduction	13
I. Généralités : rappels de contexte	15
1. Préparation des médicaments anticancéreux injectables.....	16
2. Rationnel de la standardisation des doses en cancérologie	18
3. Rationnel du projet de standardisation des doses.....	18
4. Organisation du CHR de Metz-Thionville et description du contexte actuel au niveau de l'UPCC et du service de soin	19
5. Description du principe des "Dose-Banding" (DB)	21
II. Les préparations hospitalières de médicaments anticancéreux à doses standardisées : Eléments techniques et prérequis réglementaires étudiés lors de l'étude de faisabilité	22
1. Choix des molécules, des doses, et des quantités à préparer.....	23
2. Changement de statut des préparations et conséquences organisationnelles	28
2.1. De la préparation magistrale aux préparations hospitalières.....	28
2.2. Pompe volumétrique	29
2.3. Organisation des contrôles	30
2.3.1. Les contrôles décrits à la Pharmacopée	30
2.3.1.1. Contrôle de l'environnement de travail.....	30
2.3.1.2. Essai de stérilité	31
2.3.2. Les contrôles réalisés pendant les séances de fabrication	33
2.3.2.1. Contrôle de volume	33
2.3.2.2. Contrôle de teneur	33
2.3.2.3. Essai de stérilité des lots de seringues de 5FU : nombre d'unités à prélever et plan d'échantillonnage	34
2.3.2.4. Test de remplissage aseptique dit « test Média-fill »	34
2.3.3. Dossier de lot et procédures associées.....	34
2.3.3.1. Procédure de fabrication	35
2.3.3.2. Procédure de dossier de lot.....	35

2.3.3.3.	Procédure de mise en quarantaine	36
2.3.3.4.	Procédure de libération de lot	36
2.3.3.5.	Procédure d'échantillonnage	37
2.3.3.6.	Procédure de destruction du lot	38
2.3.3.7.	Procédure de maîtrise de la non-conformité (rappel de lot)	38
3.	Informations des acteurs.....	38
3.1.	Au niveau de la pharmacie UPCC.....	38
3.2.	Au niveau du service d'oncologie.....	39
III. Les préparations hospitalières de médicaments anticancéreux à doses standardisées : De la technique à la pratique (étude pilote).....		41
1.	Intégration des "dose-banding" dans le circuit habituel d'une préparation magistrale	42
2.	Planification des lots à préparer et description des différentes étapes d'une série de fabrication.....	44
3.	Rôle des différents acteurs dans cette nouvelle activité	48
3.1.	Médecins prescripteurs.....	48
3.2.	Pharmaciens	48
3.3.	Préparateurs en pharmacie	49
3.4.	Infirmières	50
4.	Recueil des temps de chaque étape d'une série de fabrication, estimation du gain de temps	51
4.1.	Détermination de T : temps de préparation d'un lot de 60 seringues, déduction de T /60 : temps de préparation d'une seringue.....	51
4.2.	Comparaison des situations avant/ après DB pour la fabrication des préparations des protocoles concernés	53
4.3.	Détermination de t' : temps de dispensation d'une seringue DB	55
4.4.	Détermination de t : temps de fabrication/dispensation d'une poche actuelle de 5FU	56
4.5.	Synthèse des données de calculs des temps passés à chaque étape	56
4.6.	(T/60) +t'<t ?	57

5.	Adhésion, et satisfaction des acteurs.....	60
5.1.	Médecins prescripteurs.....	60
5.2.	Pharmaciens	60
5.3.	Préparateurs en pharmacie	61
5.4.	Infirmières	62
6.	Difficultés rencontrées	62
6.1.	Difficultés liées à la nouveauté	62
6.2.	Difficultés liées au processus	65
6.3.	Difficultés liées à la prescription.....	65
7.	Bilan et discussion.....	66
IV. Etude d'un projet de centralisation de la production des DB à l'UCPC de Briey ...		68
1.	Introduction	69
2.	Autorisation et déclaration des préparations hospitalières de médicaments anticancéreux à dose standardisées	71
2.1.	Circuit de demande d'autorisation des préparations hospitalières.....	71
2.2.	Dossier de demande d'autorisation.....	72
2.3.	Déclaration des préparations hospitalières à l'Afssaps.....	74
2.3.1.	Quoi déclarer et quand ?.....	74
2.3.2.	Comment déclarer ?.....	75
3.	Sous-traitance des préparations hospitalières de médicaments anticancéreux à doses standardisées.....	77
3.1.	Circuit de demande d'autorisation de sous-traitance	77
3.2.	Convention de sous-traitance	78
4.	Simulation du processus d'organisation de la sous-traitance.....	79
4.1.	Les locaux	81
4.1.1.	Généralités	81
4.1.2.	Locaux dont dispose l'UCPC de Briey à ce jour	82
4.1.3.	Travaux à prévoir.....	84
4.2.	Equipements.....	86
4.2.1.	Généralités	86
4.2.2.	Equipements déjà disponibles à l'UCPC de BRIEY.....	86

4.2.2.1. Equipements à acquérir	87
4.3. Contrôles, qualification, maintenance	88
4.4. Logistique.....	90
4.4.1. Généralités	90
4.4.2. Eléments à mettre en place	90
4.5. Informatique	91
4.6. Etude de faisabilité : proposition d'une démarche	91
4.7. Formation et information des acteurs.....	92
4.7.1. Généralités concernant l'activité de DB	93
4.7.2. Modalités de préparation et de libération des lots	94
4.7.3. Modalités de commande et de réception	95
4.7.4. Modalités de prescription et de validation pharmaceutique	95
4.7.5. Modalités d'administration	95
4.8. Gestion du système qualité.....	96
4.8.1. Généralités	96
4.8.2. Ce qu'il faudra mettre à jour	97
4.8.2.1. Système documentaire	97
4.8.2.2. Dossier de lot.....	98
5. Synthèse des éléments à mettre en place pour l'activité de DB en sous-traitance à Brie	100
V. Discussion.....	101
VI. Conclusion.....	104

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Formules de calcul de la Surface Corporelle (SC).....	18
Tableau II : Coût unitaire des médicaments candidats aux DB	23
Tableau III : Principaux protocoles de chimiothérapie incluant le 5 FU (19).....	24
Tableau IV : Extrapolation des doses prescrites en DB du 22/10/07 au 22/11/07	26
Tableau V : Intervalles de couverture des doses réelles par une dose standard donnée	26
Tableau VI : Correspondance dose prescrite, dose réellement administrée et DB correspondante	27
Tableau VII : Nombre de DB à réaliser	28
Tableau VIII : Nombre de DB à réaliser en fonction des doses ciblées.....	28
Tableau IX : Microorganismes appropriés pour le test de validation	32
Tableau X : Milieux de culture et conditions de mise en culture (21)	32
Tableau XI : Tableau récapitulatif du matériel à commander pour une séance de fabrication en DB.	45
Tableau XII : Changements de type de préparation induits par l'activité de DB en fonction des différents protocoles concernés.	54
Tableau XIII : Calcul de t'	55
Tableau XIV : Calcul de t	56
Tableau XV : Comparaison du temps requis pour fabriquer une poche de 5FU selon le processus actuel ou pour fabriquer la (les) seringues de DB correspondantes	57
Tableau XVI : Evaluation du gain de temps (-), perte de temps (+) sur la période du 14/04/08 au 16/05/08 (5 semaines) lors de la dispensation des DB	59
Tableau XVII : Relevé des problèmes rencontrés et des mesures correctrices apportées	64
Tableau XVIII : Exemple de la gestion de la qualité : Eléments d'évaluations et références correspondantes	73
Tableau XIX : Caractéristiques particulières des différentes ZAC.....	82
Tableau XX : Matériel à utiliser pour les différents types de prélèvements microbiologiques	89
Tableau XXI : Différents types d'informations à délivrer aux acteurs.....	93

Tableau XXII : Suivi des commandes, document 6 du dossier de lot	99
Tableau XXIII: Synthèse des éléments à mettre en place pour l'activité de DB en sous-traitance à Briey	100

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Représentation du nombre de préparations réalisées par la pharmacie UPPC pour le service d'oncologie depuis 2006 jusqu'en 2009.	17
Figure 2: Schéma du circuit de la prescription à l'administration d'une préparation	20
Figure 3 : Répartition des doses de 5FU préparées du 1/01/07 au 30/09/07	25
Figure 4 : Représentation des intervalles de couverture des doses standards	26
Figure 5 : Schéma représentatif de la procédure de libération du lot.....	37
Figure 6 : Comparaison du circuit de préparation d'une poche de 5 FU, et du circuit de préparation des DB de 5 FU	43
Figure 7 : Intégration des "dose-banding" dans le circuit habituel d'une préparation magistrale	44
Figure 8 : Etiquettes nominatives à compléter par le pharmacien	49
Figure 9 : Répartition du temps requis pour les différentes étapes nécessaires à la réalisation d'une 1 ^{ère} série de préparation de 60 seringues en "dose-banding"	52
Figure 10 : Répartition du temps requis pour les différentes étapes nécessaires à la réalisation d'une série de préparation de 60 seringues en « dose-banding », pompe en place sous l'isolateur.....	53
Figure 11 : Premier porte-flacon utilisé Figure 12 : Filet porte-flacon	64
Figure 13 : Organisation tripartite des activités des PUI du CHR de Metz -Thionville	69
Figure 14 : Circuit de demande d'autorisation des préparations hospitalières	72
Figure 15 : Simulation du processus d'organisation de la sous-traitance.....	80
Figure 16 : UCPC actuelle de l'hôpital Maillot de Briey	83
Figure 17: Schéma simplifié de la future UCPC de Briey	85

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Dossier de lot	111
Annexe 2 : Test de validation de l'essai de stérilité (50 mg de 5 FU par tube).....	130
Annexe 3 : Test de validation de l'essai de stérilité (5 mg de 5 FU par tube).....	131
Annexe 4 : Registre des échantillons de l'échantillonnage	132
Annexe 5 : Certificat de destruction.....	135
Annexe 6: Procédure de maîtrise de la non-conformité	136
Annexe 7 : Présentation du projet de Dose-Banding au service d'oncologie.....	147
Annexe 8 : Tableau de correspondance dose calculée / dose-banding correspondante	149
Annexe 9 : Notice explicative concernant l'utilisation des "dose-banding" à l'attention des infirmières	150
Annexe 10 : Matériel à commander et à préparer	151
Annexe 11 : Commande des étiquettes des seringues de DB	152
Annexe 12 : Procédure de répartition des tâches	153
Annexe 13 : Procédure pharmacien relative à l'activité des Dose-banding de 5 FU	155
Annexe 14 : Commande d'étiquettes nominatives	157
Annexe 15 : Exemple d'une ordonnance avec DB	158
Annexe 16: Procédure préparateur en pharmacie relative à l'activité des Dose-banding de 5FU	159
Annexe 17 : Préparation d'une série de 60 seringues en DB : Etapes clés et évaluation du temps requis.....	161
Annexe 18 : Enregistrement de l'activité	162
Annexe 19: Questionnaire de satisfaction destiné aux médecins prescripteurs	163
Annexe 20 : Questionnaire de satisfaction destiné aux pharmaciens.....	164
Annexe 21 : Questionnaire de satisfaction destiné aux préparateurs en pharmacie.....	165
Annexe 22: Questionnaire de satisfaction destiné aux infirmières	166
Annexe 23 : Manuel d'utilisation de l'application de télédéclaration des préparations hospitalières.....	167

Annexe 24 : Procédure de commande-expédition-réception des préparations hospitalières de médicaments anticancéreux à doses standardisées.....	168
Annexe 25 : Suivi informatisé des commandes d'un lot de DB	172

LISTE DES ABREVIATIONS

5 FU	5 Fluorouracile
Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARH	Agence Régionale de l'Hospitalisation
BPP	Bonnes Pratiques de Préparations
BPPH	Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalières
CBU	Contrat de Bon Usage
CHR	Centre Hospitalier Régional
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CSP	Code de la Santé Publique
DB	Dose Banding
DDASS	Direction départementale des affaires Sanitaires et sociale
DEMEB	Direction de l'Evaluation des Médicaments et des Produits Biologiques
DRASS	Direction Régionale des affaires Sanitaires et sociale
EP	Etablissement Pharmaceutique
ES	Etablissement de santé
FEC	Protocole 5 F luorouracile ; Epirubicine et Cyclophosphamide
Folfiri	acide F olinique, 5 F luorouracile, I rinotecan
Folfox	Acide F olinique, 5 F luorouracile, O xaliplatine
HEPA	Haute Efficacité pour les Particules d'Air
IDE	Infirmière Diplômée d'Etat
IV	Intra Veineuse
NaCl	Chlorure de Sodium
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
PVC	Poly Chlorure Vinyle
SC	Surface Corporelle
UCPC	Unité Centralisée pour la Préparation des Cytotoxiques
UFC	Unité Formant Colonie
UPCC	Unité de Pharmacie Clinique Cancérologique
ZAC	Zone d'Atmosphère Contrôlée

Introduction

L'étude des préparations hospitalières de médicaments anticancéreux à doses standardisées (concept anglo-saxon de " Dose-Banding " (DB)) a été envisagée pour la première fois à l'Unité de Pharmacie Clinique Cancérologique (UPCC) de l'hôpital Bon Secours du CHR de Metz Thionville en 2007. Au cours de cette année, j'ai été chargée, en tant qu'externe en pharmacie affectée au secteur UPCC, d'étudier cette nouvelle technique de fabrication. Mon stage de cinquième année hospitalo-universitaire s'est articulé en deux parties. Une première partie d'une durée de 6 mois pendant laquelle j'ai été chargée de réaliser une étude de faisabilité pour ce projet, et une seconde partie d'une durée de 3 mois au cours de laquelle j'ai réalisé une étude pilote des préparations hospitalières de 5 fluorouracile (5FU) à doses standardisées.

Ce stage de 9 mois au sein du secteur UPCC avait été pour moi très enrichissant et très formateur tant au niveau professionnel qu'au niveau humain. Aussi, j'ai souhaité dans le cadre de ce travail de thèse en approfondir l'organisation. Le projet n'a pu être mis en place au-delà de la phase pilote en raison du manque de moyens pour le poursuivre, tant humains que matériels. Cependant, il n'en reste pas moins d'actualité. En effet, les pharmacies du CHR de Metz Thionville et de l'Hôpital Maillot de Briey, établissement sous tutelle du CHR, doivent répondre aux nouvelles exigences réglementaires, et doivent se soumettre à un audit mené par le réseau de cancérologie Oncolor, dans le cadre des demandes d'autorisation en cancérologie. Dans ce contexte, une répartition des activités de préparation des chimiothérapies, sous couvert de conventions de sous-traitance entre les établissements, a été abordée. L'hypothèse de centraliser la fabrication de préparations d'avance, selon le concept des DB sur un des trois sites a été émise. Par conséquent, notre travail a consisté à synthétiser l'ensemble des données obtenues lors de l'étude de faisabilité et de la phase pilote, et de les développer dans le sens d'une coopération de type sous-traitance.

Dans une première partie nous reprendrons des généralités en rappelant le contexte dans lequel évolue ce projet de préparations hospitalières de médicaments anticancéreux à doses standardisées.

Dans une deuxième partie nous présenterons les prérequis réglementaires ainsi que les éléments techniques nécessaires à cette activité.

Dans la troisième partie, nous aborderons les modifications d'organisation nécessaires pour intégrer cette nouvelle technique à la pratique. Puis, dans une quatrième partie nous envisagerons une simulation d'organisation de mise en place de cette activité en sous-traitance à l'hôpital Maillot de Briey.

Enfin, en s'appuyant sur la bibliographie existante, nous soulignerons les points importants pour une bonne mise en place de l'activité à Briey, ainsi que les perspectives d'avenir d'un tel projet.

I. Généralités : rappels de contexte

1. Préparation des médicaments anticancéreux injectables

La préparation des anticancéreux destinés à la voie parentérale s'effectue en Zone d'Atmosphère Contrôlée (ZAC), c'est-à-dire dans une zone constituée de locaux et/ou d'équipements dont les qualités microbiologiques et particulières de l'air sont maîtrisées. En effet, ces médicaments sont destinés à être injectés au patient. Par conséquent, ils doivent être manipulés dans des conditions aseptiques, en conformité avec le chapitre 6 des Bonnes Pratiques de Préparations (BPP) de novembre 2007 (1).

Pour cela, ils sont préparés dans des isolateurs ou sous des hottes à flux laminaire vertical. A l'hôpital Bon Secours, l'UPCC est équipée d'isolateurs qui constituent à la fois une atmosphère stérile et une barrière physique entre les médicaments anticancéreux, et les manipulateurs et leur environnement de travail, les protégeant ainsi des effets toxiques potentiels de ces produits dits cytotoxiques. Les contraintes de procédures liées à la toxicité des principes actifs manipulés sont rappelés dans le chapitre 7 des BPP et s'imposent à toute unité de préparation, quel que soit les modalités d'organisation des préparations.

Actuellement, les doses de chimiothérapie sont préparées pour un patient donné (préparation magistrale) en fonction de sa surface corporelle (dose en mg/m^2). En général, les doses sont préparées le jour de l'administration, ce qui induit un temps d'attente pour le patient entre le moment où le médicament est prescrit et celui auquel il est administré.

Cependant pour couvrir les besoins des week-ends ou des jours fériés, les préparations peuvent être anticipées jusqu'à présent de 24 à 72h à l'avance en fonction des conditions de stabilités physicochimiques des médicaments, et des contrôles de qualité microbiologique de l'environnement de travail.

Chaque année, l'activité de préparation des chimiothérapies anticancéreuses progresse en lien avec l'augmentation du nombre de patients pris en charge, l'évolution des protocoles thérapeutiques, et se modifie en liaison avec la prise en charge croissante des patients en hospitalisation partielle. Le nombre de préparations réalisées pour le service d'oncologie (services d'hospitalisation conventionnelle et hôpital de jour) en 2006 était de 5602 préparations, en 2007 de 6397, en 2008 de 6085, en 2009 de 6370.

L'évolution du nombre de préparations est représentée dans la figure 1.

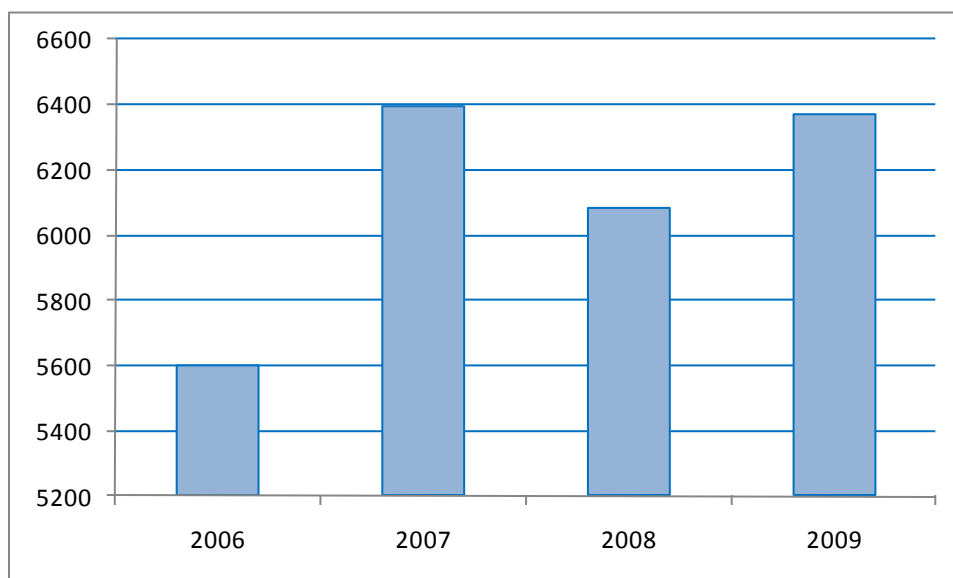


Figure 1 : Représentation du nombre de préparations réalisées par la pharmacie UPPC pour le service d'oncologie depuis 2006 jusqu'en 2009.

Ce graphique nous montre une augmentation du nombre de préparation en 2007 par rapport à 2006. La quantité de préparation a diminué un peu en 2008 pour augmenter à nouveau en 2009. Il faut par ailleurs préciser que le nombre de préparations de 2009 est un peu différent des autres car il inclut des préparations non comptabilisées pour les années précédentes. En effet, depuis mai 2009, le CHR a créé un service d'hospitalisation de jour commun aux services d'oncologie, d'hématologie et de pneumologie, ce qui crée une demande forte sur un créneau horaire restreint, sans compter la prise en charge des préparations des patients hospitalisés. Ceci induit une charge de travail accrue pour l'équipe de l'UPCC, dans un climat de stress permanent afin de maintenir le même niveau de qualité, avec en corollaire une augmentation du risque d'erreur de préparation. Cependant, le délai de mise à disposition des préparations augmente, provoquant une désorganisation dans les services de soin et une insatisfaction des patients.

La réalisation de préparations prêtes à l'emploi à doses standardisées constitue une solution possible à ces problèmes.

2. Rationnel de la standardisation des doses en cancérologie

En cancérologie, le calcul des doses prescrites repose sur la surface corporelle du patient. Il existe plusieurs formules mathématiques pour la calculer (tableau I) (2) (3).

Ce mode de calcul conduit à une valeur très précise et individuelle de dose prescrite à partir d'une, formule imprécise (2) (4), remise en cause depuis quelques années (5) (6) (7) (8) (9). Ceci constitue un paradoxe qui s'observe pour la prescription des médicaments à marge thérapeutique étroite et administrés par voie injectable. En effet, pour les spécialités orales, disponibles sous forme de dosage fixe, la posologie calculée en mg/m² conduit en définitive à une dose arrondie imposée par les dosages existants des spécialités disponibles. Cette remarque concerne évidemment les patients adultes, les seuls auxquels nous nous intéresserons dans ce travail.

Tableau I : Formules de calcul de la Surface Corporelle (SC)

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

3. Rationnel du projet de standardisation des doses

En plus des remarques précédentes, il convient de préciser qu'en cancérologie, la prescription s'effectue par protocoles thérapeutiques, qui sont appliqués aux patients ayant les mêmes profils diagnostiques. Ces patients recevront les mêmes produits, sur les mêmes durées, à des doses adaptées à leur surface corporelle. Par conséquent, les doses prescrites dans les différents protocoles de référence, conduisent à des doses calculées identiques, et par conséquent répétitives. Ceci conforte l'idée de cibler certaines doses à préparer d'avance.

D'un autre point de vue, les temps de préparation sont optimisés lors de la réalisation de la même dose en série.

Par exemple, nous avons relevé que la préparation d'une poche de perfusion de 5 FU dans 100 ml de véhicule de perfusion dure 4 minutes en moyenne.

La même préparation de 2 poches de la même dose, réalisées l'une après l'autre dure environ 6 minutes soit une économie de 2 minutes.

Ces différents arguments convergent vers l'hypothèse que la standardisation des doses apparaît comme un levier d'amélioration du circuit de préparation et de dispensation dans la mesure où doses prêtes à l'emploi présenteraient l'avantage d'une disponibilité immédiate, sans délai de préparation pour le patient (10) (11) (12).

D'autre part, la fabrication par lot permet de diminuer voire d'éliminer le gaspillage, mais surtout de limiter le risque d'erreur, notamment dans le cas où les doses sont préparées par une pompe, voire par un automate (10).

Par conséquent, nous allons étudier l'intérêt de cette modalité de préparation comme levier d'amélioration du circuit de préparation.

4. Organisation du CHR de Metz-Thionville et description du contexte actuel au niveau de l'UPCC et du service de soin

Le centre hospitalier de Metz-Thionville est composé en deux sites :

- Le groupement des hôpitaux de Metz constitué de 5 établissements dont l'hôpital Notre Dame de Bon Secours.
- Le groupement des hôpitaux de Thionville constitué de 3 établissements, dont l'hôpital Bel Air.

Depuis peu, la Direction du CHR assure la gérance de l'hôpital Maillot de Briey. Cet établissement accueille également des patients atteints de cancers et les préparations d'anticancéreux sont réalisées au sein de la PUI de cet établissement, sous isolateur.

Au CHR la prescription est nominative et informatisée (logiciel CHIMIO®, Computer Engineering, France).

Le schéma général du circuit de prescription- préparation- dispensation est décrit dans la figure 2 et comporte les étapes suivantes :

- Prescription nominative par le médecin dans le service
- Arrivée de l'ordonnance informatisée à l'UPCC
- Validation de l'ordonnance par le pharmacien
- Edition du dossier de préparation, qui est transmise aux préparateurs
- Préparation selon les protocoles qui respectent les BPP
- Contrôles en cours de préparation
- Contrôles avant dispensation de la préparation dans des caisses qui partent dans le service destinataire.

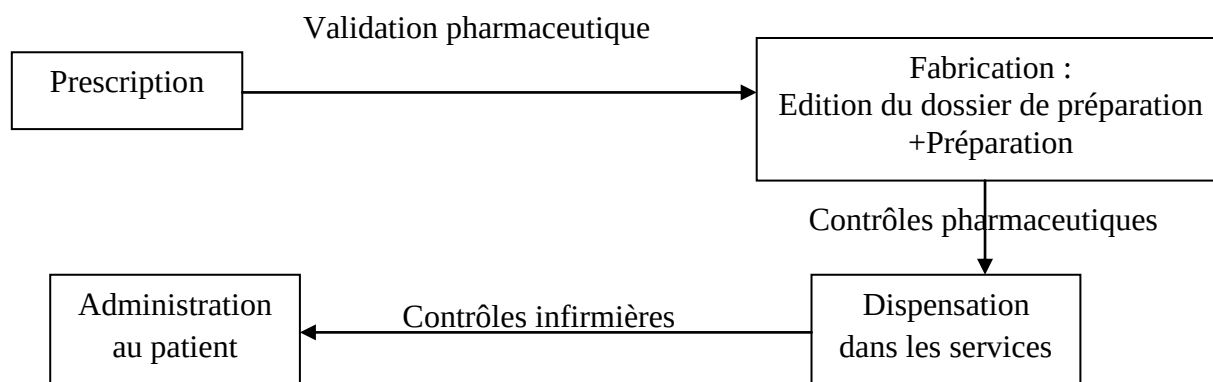


Figure 2: Schéma du circuit de la prescription à l'administration d'une préparation

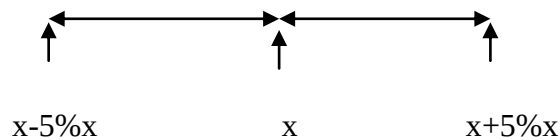
Actuellement, les préparations de chimiothérapie sont réalisées, soit dans des poches (PVC ou non) de véhicule de perfusion (principalement glucose 5% et NaCl 0.9%), soit dans des seringues de produits purs ou dilués, soit dans des diffuseurs portables ou des cassettes pour pompes à perfusion. Dans un premier temps, nous avons choisi de nous intéresser à la préparation de DB en seringues, pour des raisons de facilité de manipulation, et de stockage, Ceci limitera donc le choix des molécules concernées.

5. Description du principe des "Dose-Banding" (DB)

Les DB ont été pour la première fois décrites il y a quelques années par Jim Baker à l'hôpital Queen Elizabeth de Birmingham (13).

Le choix des doses a été fait de telle sorte que, en utilisant une combinaison d'un maximum de trois ou quatre seringues, la dose délivrée ne diffère pas de plus ou moins 5 % de la dose prescrite, calculée en fonction de la surface corporelle du patient (10) (12) (13).

Par exemple, si on prépare une dose x , on couvrira un intervalle de $[x-5\%x ; x+5\%x]$



Dans le cadre des DB, la préparation perd son caractère individuel destiné à un patient donné pour être réalisée en lot d'une dose x (notion de "band").

La dose x sera la dose médiane de la bande de concentration et les patients dont les doses prescrites se situeront entre $(x-5\%x$ et $x+5\%x)$ mg recevront une dose x .

Les doses sont prêtes à l'emploi car réalisées en séries d'avance.

II. Les préparations hospitalières de médicaments anticancéreux à doses standardisées : Eléments techniques et prérequis réglementaires étudiés lors de l'étude de faisabilité

1. Choix des molécules, des doses, et des quantités à préparer

L'étude de la bibliographie nous a permis de constater que de nombreux principes actifs ont déjà fait l'objet d'étude de DB.

On peut citer par exemple le 5FU (10) (14) (15), la gemcitabine (11), le carboplatine (16) (17) et d'autres molécules comme le cyclophosphamide, la doxorubicine, l'épirubicine, le méthotrexate et la vincristine (12).

Les principaux critères de sélection relevés dans ces publications sont :

- la stabilité des molécules,
- leur fréquence de prescription,
- la possibilité de faire des doses standards en seringues,
- leur coût.

Une des molécules les plus étudiées est le 5FU (10) (12) (14) (15).

Dans un premier temps, l'étude des coûts des molécules (tableau II) a permis de mettre en avant un faible coût unitaire pour le 5 FU (0,001 € / mg). Même si le coût, n'est pas le critère de sélection primordial, il est tout de même important à prendre en compte notamment lorsqu'on veut mener une étude pilote. Malgré tout, il faut préciser qu'une molécule à coût unitaire plus élevé pourrait très bien être candidate aux DB si ses données de stabilité et de volume de préparation le permettent.

Tableau II : Coût unitaire des médicaments candidats aux DB

Médicaments	Coût unitaire (coût par mg en €)
Fluorouracile	0,001
Gemcitabine	0,202
Carboplatine	0,048
Cyclophosphamide	0,011
Doxorubicine	0,3
Epirubicine	2,035
Méthotrexate	0,04
Vincristine	2,5

Nous avons ensuite poursuivi notre étude des critères de sélection, pour les différentes molécules et particulièrement pour le 5 FU.

Ainsi, l'analyse bibliographique nous a permis de retenir une stabilité de 112 jours (18) pour le 5FU en seringues, ce qui nous est apparu compatible avec les délais imposés par les différents contrôles liés à la fabrication par lots.

L'étude des protocoles fréquemment prescrits au CHR de Metz (tableau III) confirme l'intérêt pour le 5FU comme premier candidat aux DB pour notre étude.

Tableau III : Principaux protocoles de chimiothérapie incluant le 5 FU (19)

Protocole Indication	Principes actifs	Dose (mg/m ²)	Jour	Voie	Rythme
FEC 50,75,100 * Cancer du sein	F :Fluorouracile E :Epirubicine solution C:Cyclophosphamide	500 50,75,100 500	J1 J1 J1	IV IV IV	Toutes les 3 semaines pendant six cycle
FOLFOX 4 Cancer du côlon et du rectum métastaté	FOL : (Ac)folinique F : Fluorouracile OX :Oxaliplatine	200 400 600 85	J1,J2 J1,J2 J1,J2 J1	IV Bolus IV A partir de H2 et en continu jusqu'à H24 IV	Tous les 15 jours
FOLFIRI Cancer colo- rectal avec métastases hépatiques	FOL (Ac Levo)folinique F : Fluorouracile IRI :Irinotécan	200 400 2400à3000 180	J1 J1 J1 J1	IV de H0 à H2 IV bolus à H2 IV de H2 à H48 IV 90min	Toutes les 2 semaines .6 semaines sur 7, J1 =J50
FUN cancer du sein	FU : Fluorouracile N : Navelbine	750 30	J1, 2, 3, 4,5 J1 J5	IV IV	Toutes les 3 semaines pendant 6 cycles
FUFOL Cancer colorectal	FU : Fluorouracile FOL :Ac folinique	425 20	J1 à J5 J1 à J5	Bolus IV Bolus IV	Toutes les 4 semaines Pendant 6 mois à 1 an

Ce choix a été confirmé par les pharmaciens du secteur UPCC au regard des données d'activité. En effet, les préparations de 5FU, toutes présentations confondues (poches, seringues, diffuseurs) représentaient 33,16% du nombre total des préparations réalisées en oncologie en 2006, 33,17 % en 2007, 31,6 % en 2008, et 49,9 % en 2009.

A partir des données d'activité des 9 premiers mois de l'année 2007, extraites du logiciel CHIMIO® (Computer Engineering, France), nous avons relevé les doses de 5FU prescrites au niveau du service d'Oncologie (hôpital de jour, hospitalisation conventionnelle) afin d'en estimer la répétabilité (figure 3).

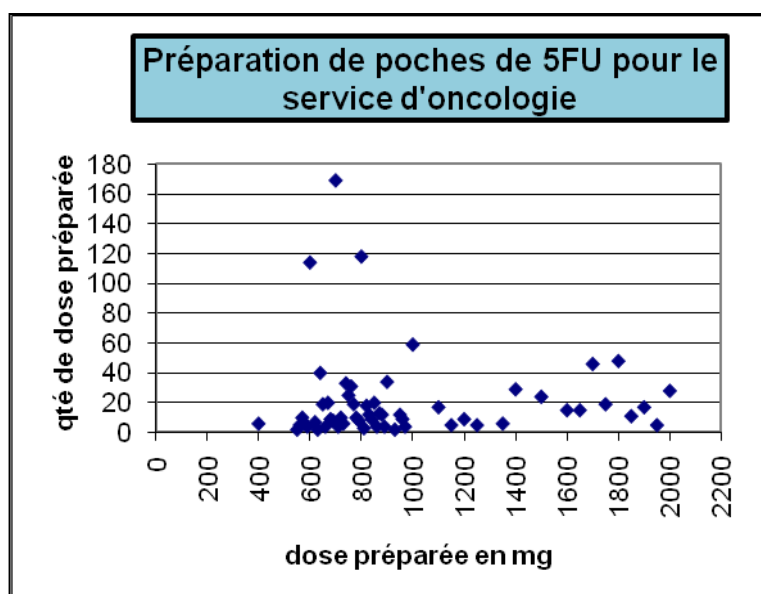


Figure 3 : Répartition des doses de 5FU préparées du 1/01/07 au 30/09/07

D'après ce graphique nous constatons que les doses de 5 FU les plus prescrites sont comprises entre 600 mg et 1000 mg.

Afin de confirmer ce relevé, nous avons extrapolé sur une période d'un mois (du 22/10/07 au 22/11/07), à partir des doses réelles prescrites et préparées, les doses de 5 FU standards qui auraient pu être délivrées (Tableau IV).

Tableau IV : Extrapolation des doses prescrites en DB du 22/10/07 au 22/11/07

Dose de 5FU en mg	DB préparée	Nombre de doses préparées
570	600	2
600	600	7
640	600	5
670	700	3
700	700	11
730	700	1
750	700	2
800	800	15
840	800	1
850	800	1
870	900	1
890	900	3
900	900	9

D'après ces relevés de doses il a donc été décidé de cibler des DB de 5FU à 600 mg 800 mg et 100mg. En effet, en combinant au maximum deux seringues prêtes à l'emploi on couvrira les doses de 600, 700, 800, et 900 mg.

En appliquant la fourchette de tolérance de $\pm 5\%$ par rapport à la dose prescrite, le tableau V et la représentation schématique ci-dessous (figure 4) récapitulent les intervalles de doses réels couverts par une dose standard donnée.

Tableau V : Intervalles de couverture des doses réelles par une dose standard donnée

Dose standard en mg	Intervalle de dose couvert par la DB	Maximum de variation
600	[570; 630]	5%
600+100=700	[665; 735]	5%
800	[760; 840]	5%
800+100=900	[855; 945]	5%



Figure 4 : Représentation des intervalles de couverture des doses standards

La figure 4 nous montre que toutes les doses ne sont pas couvertes par les DB.

Par exemple les doses à 640, 750 et 850 mg ne se trouvent pas dans les intervalles de DB.

Aussi, afin de compléter notre raisonnement et notre argumentaire quant à l'intérêt des DB, nous avons analysé très précisément les modalités actuelles de préparation et leurs biais éventuels en terme de doses effectivement reçues par les patients.

Lorsqu'on prépare une dose de 5FU à 640 mg, on prélève un volume de 5 FU (solution à 50 mg/ml) correspondant à 640 mg = 12,8 ml que l'on injecte dans une poche de NaCl 0,9% de 100ml. Puis cette poche de 112,8 ml est administrée au patient par l'intermédiaire d'une tubulure de perfusion. Le volume total n'est pas injecté au patient. En effet, un volume résiduel reste dans la tubulure. Nous avons mesuré ce volume qui correspond à un volume minimum de 5 ml.

Cette constatation conduit à compléter la démonstration précédente concernant les intervalles de couverture des doses.

Ainsi, par exemple, pour une dose à 640 mg dans 112,8 ml (dilution à 5,67 mg/ml), 5 ml représentent 28,4 mg. Le patient reçoit donc 611,6 mg de 5 FU et non pas 640 mg. Cette dose effective se rapprocherait d'une DB à 600 mg.

Ce même raisonnement peut être extrapolé à toutes les autres doses non comprises dans les intervalles de DB (tableau VI).

Tableau VI : Correspondance dose prescrite, dose réellement administrée et DB correspondante

Dose prescrite non couverte par DB (en mg)	Dose correspondant au volume mort (5 ml) en mg	Dose réellement administrée (en mg)	DB pouvant être administrée (en mg)
640	28,4	611,6	600
650	28,8	621,2	600
660	29,2	630,8	600
740	32,2	707,8	700
750	32,6	717,4	700
850	36,3	813,7	800
950	39,9	910,1	900

Au regard de ces éléments nous avons redimensionné le nombre de DB à réaliser (tableau VII).

Tableau VII : Nombre de DB à réaliser

DB en mg	Nombre de DB que l'on aurait préparé (1mois)
600	14
700	17
800	17
900	13

Enfin, si nous ciblons les 3 dosages de 100, 600, 800 mg comme précisé précédemment, le récapitulatif des quantités à préparer par dose standard est donné dans le tableau VIII.

Tableau VIII : Nombre de DB à réaliser en fonction des doses ciblées

DB en mg	Nombre de DB que l'on aurait préparé (1mois)
100	30
600	31
800	30

Ces données nous permettent de prévoir pour l'étude pilote des lots de fabrication de 60 seringues par dose ciblées.

2. Changement de statut des préparations et conséquences organisationnelles

2.1. De la préparation magistrale aux préparations hospitalières

Actuellement, les doses de chimiothérapie sont préparées pour un patient donné. On se trouve donc dans le cas de préparations magistrales. En effet, celles-ci sont définies comme « *tout médicament préparé extemporanément en pharmacie selon une prescription destinée à un malade déterminé* » (article L 5121-1 du code de la Santé publique (CSP)) (20).

Dans le cas des DB nous ne sommes plus dans le cas de préparations magistrales mais dans celui de préparations hospitalières. On entend par préparation hospitalière « *tout médicament, à l'exception des produits de thérapie génique ou cellulaire, préparé en l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée, par une pharmacie à usage intérieure d'un établissement de santé (PUI) ou par un établissement pharmaceutique autorisé au sein d'un établissement de santé (EP/ES)* » (20).

Une préparation hospitalière est réalisée à l'avance et en petites séries. Elle est dispensée sur prescription médicale à un ou plusieurs patients de l'établissement (20).

Pour avoir le droit de réaliser ce type de préparation, la PUI doit avoir reçu l'autorisation de l'Agence Régionale de l'Hospitalisation (ARH) dont elle dépend.

Par ailleurs, ce type de préparation doit être déclaré à l'Afssaps www.afssaps.sante.fr et doit faire l'objet de différents contrôles définis par les Bonnes Pratiques de Préparation et dont les monographies correspondantes sont présentes dans la Pharmacopée européenne.

Les démarches à effectuer concernant la demande d'autorisation à l'ARH et la méthode de déclaration des préparations hospitalières à l'Afssaps seront détaillées ultérieurement.

Cette variation de statut des préparations a des conséquences organisationnelles à prendre en compte dans notre travail, à savoir :

- Automatisation du remplissage des seringues pour la préparation de lots de 60 seringues : recours à un équipement adéquat
- Mise en place des essais de teneur et de stérilité nécessaires conformément aux Bonnes Pratiques de Préparation
- Tenir compte de la spécificité de la solution à tester (cytotoxique dont les propriétés bactériostatiques sont à prendre en compte) et effectuer les essais correspondants
- Mise en place d'un dossier de lot de fabrication et des procédures associées

2.2.Pompe volumétrique

Pour faciliter la manipulation et diminuer le risque d'erreur lié à la répétitivité de la manipulation, nous avons cherché à automatiser la préparation des lots de seringues de 5 FU en utilisant une pompe répartitrice.

Notre recherche de fournisseurs de pompes nous a conduit à retenir la société BAXA dont la pompe répartitrice correspondait à nos attentes : modèle RepeaterTM. Nous avons obtenu de la déléguée régionale une démonstration de la pompe pour le remplissage de seringues de différents volumes. Cette démonstration a abouti à un prêt de la pompe pour une première période d'environ un mois du 7/01/08 au 5/02/08. Un contrat de prêt a été signé entre la société Baxa et le CHR.

Pendant ce mois de prêt, nous devions d'une part qualifier la pompe en fonction de nos besoins et tenir compte des particularités techniques à résoudre liées à l'utilisation de ce matériel au sein d'un isolateur. Face aux problèmes rencontrés pour l'introduction de la pompe sous l'isolateur sans risquer de l'endommager, que nous évoquerons plus loin, nous avons négocié une prolongation de la période de prêt de la pompe de 3 mois supplémentaires, du 14/03/2008 au 14/06/2008.

En contrepartie, nous nous sommes engagés à valider une procédure de nettoyage et d'utilisation de la pompe sous isolateur.

2.3.Organisation des contrôles

Pour être conformes aux BPP 2007 (1) et à la Pharmacopée européenne 6^{ème} édition (21), nous devons mettre en place d'une part un contrôle de teneur et d'autre part un contrôle de stérilité des seringues préparées.

2.3.1. Les contrôles décrits à la Pharmacopée

2.3.1.1. Contrôle de l'environnement de travail

D'après la Pharmacopée européenne, l'essai de stérilité doit être réalisé dans des conditions aseptiques, il sera donc fait sous l'isolateur au moment de la fabrication des lots.

Pour vérifier la qualité microbiologique de l'air et des surfaces de l'isolateur lors des séances de fabrication, nous avons réalisé deux types de contrôles microbiologiques.

D'une part des prélèvements de surface : écouvillonnage de la paire de gants du préparateur manipulant la pompe, et de la housse recouvrant la pompe (au niveau de l'ouverture créée pour le branchement électrique). Et d'autre part un prélèvement d'air par aspiration/ impaction sur gélose à l'aide d'un biocollecteur (de type MAS 100, Merck) à proximité directe de la pompe pendant la séance de fabrication (Annexe 1, document 5.1).

2.3.1.2. Essai de stérilité

2.3.1.2.1. Technique utilisée

La Pharmacopée européenne distingue deux techniques pour réaliser l'essai de stérilité : la technique par filtration sur membrane et la technique par ensemencement direct. Au regard de la monographie de la Pharmacopée européenne, nous avons retenu la méthode par ensemencement direct plus adaptée à celle par filtration qui serait source d'une dispersion trop importante du produit cytotoxique et nécessiterait l'achat d'un matériel relativement coûteux (appareil de filtration et membrane à usage unique) (21).

2.3.1.2.2. Milieux de culture utilisés pour l'essai de stérilité

La Pharmacopée européenne recommande d'utiliser un milieu liquide au thioglycolate pour la recherche des bactéries anaérobies et éventuellement aérobies et un milieu à l'hydrolysate de caséine et de soja pour la recherche des bactéries aérobies et la détection des levures et des moisissures.

2.3.1.2.3. Test de validation des milieux utilisés (= test de fertilité)

Ce test est destiné à vérifier la fertilité des milieux au contact de la solution à tester et à mettre en évidence l'éventuel effet bactériostatique du 5 FU.

Le test consiste à ensemencer des échantillons des milieux de culture cités précédemment avec 10 à 100 Unités Formant Colonies (UFC) de microorganismes cités dans le tableau IX (21).

Puis les échantillons sont mis à incuber, aux températures et durées indiquées dans le tableau X.

Tableau IX : Microorganismes appropriés pour le test de validation

Espèce bactérienne ou fongique à ensemercer	Milieu au thioglycolate	Milieu à l'hydrolysate de caséine et de soja
Bactéries aérobies	Staphylococcus aureus Bacillus subtilis Pseudomonas aeruginosa	
Bactéries anaérobies	Clostridium sporogenes	
Espèce fongique		Candida albicans Aspergillus niger

Tableau X : Milieux de culture et conditions de mise en culture (21)

Milieux de culture	Bouillon au thioglycolate	Hydrolysate de caséine et de soja
Température d'incubation	32.5 ± 2.5 °C	22.5 ± 2.5 °C
Temps d'incubation	3 jours	5 jours

Ce test de validation de l'essai de stérilité a été réalisé conjointement avec le laboratoire de bactériologie de l'hôpital Bon Secours qui disposait des souches concernées, auquel nous avons transmis les modalités de réalisation des dilutions par l'intermédiaire d'une fiche de liaison récapitulative (modèle en Annexe 2).

Un premier test a été effectué avec une concentration de 5mg/ml de 5 FU dans chaque tube de bouillon de culture (Annexe 2). Aucune croissance microbienne n'a été observée pour chacun des tubes ensemencés ce qui permet de supposer que le 5 FU a un pouvoir bactériostatique. Afin de confirmer ce premier test, nous en avons réalisé un deuxième avec une concentration en 5 FU dix fois moins importante 0,5 mg/ml (Annexe 3), afin de savoir si à concentration plus faible, l'effet bactériostatique pouvait être observé. Une fois encore aucune pousse microbienne n'a été observée.

Ces deux tests, permettent de démontrer que le 5 FU a un effet bactériostatique aux concentrations de 5mg/ml et de 0,5mg/ml sur les souches microbiennes imposées par la pharmacopée.

La solution de 5 FU utilisée pour les préparations administrées aux patients, est à une concentration de 50mg/ml soit 10 à 100 fois plus élevée que les concentrations utilisées pour l'essai de fertilité. Malgré tout, il conviendrait de réaliser d'autres tests de fertilité, à des concentrations de 5 FU de plus en plus faibles (de l'ordre du µg par exemple), de façon à déterminer à quelle concentration l'effet bactériostatique n'est plus observé. Ces analyses n'ont pu être réalisées lors de l'étude de faisabilité pour des raisons de temps et de coût (du à l'achat des souches bactériennes et fongiques).

2.3.2. Les contrôles réalisés pendant les séances de fabrication

2.3.2.1. *Contrôle de volume*

Le remplissage des seringues de 5 FU se fait à partir d'une solution de 5 FU à 50 mg/ml, par une pompe répartitrice sous contrôle de 2 préparateurs : 1 au remplissage, 1 à l'étiquetage.

Il n'y a donc pas d'étape intermédiaire de préparation. Le contrôle du dosage se fait par lecture directe du volume par deux préparateurs différents. Les volumes sont parallèlement reportés dans le dossier de lot par le pharmacien assurant la supervision des séances de fabrication (Annexe 1, document 5.5).

2.3.2.2. *Contrôle de teneur*

On effectue tout de même un contrôle de teneur pour vérifier l'identité et la concentration de la solution de 5 FU présente dans les seringues. Celui-ci, a été dans un premier temps réalisé au CHU de Nancy dans le cadre d'un partenariat au sein du réseau Oncolor (Annexe 1, document 5.2). Désormais il pourra être réalisé au sein de la pharmacie UPCC de l'hôpital Bon Secours, qui dispose depuis peu d'un appareil de dosage de type Multispec®, Microdom, France.

2.3.2.3. Essai de stérilité des lots de seringues de 5FU : nombre d'unités à prélever et plan d'échantillonnage

Un lot de seringues de DB correspond à la fabrication de 60 seringues. La Pharmacopée européenne nous indique qu'il faut prélever 10% des récipients ou 4 au minimum (21). Par conséquent en fin de production nous prélevons 6 seringues au hasard pour réaliser l'essai de stérilité. Pour ce faire, nous ensemençons 1 ml de chaque seringue dans un tube de bouillon thioglycolate (9 ml) et 1 ml dans un tube de bouillon trypticase soja (9 ml). Nous respectons ainsi la Pharmacopée européenne qui indique que le volume de produit utilisé ne doit pas dépasser pas 10 % du volume du milieu (21). Les tubes sont ensuite étiquetés au nom du lot correspondant et mis à l'étuve pendant 14 jours aux conditions de température déterminées précédemment (Annexe 1, document 5.3).

2.3.2.4. Test de remplissage aseptique dit « test Média-fill »

Parallèlement à cet essai de stérilité, nous réalisons également un test de validation de la méthode de préparation aseptique par l'intermédiaire d'un test de remplissage aseptique adapté dit « test Média-fill ». Ce test consiste à effectuer la même manipulation que celle des séances de fabrication en utilisant un bouillon de culture à la place du 5 FU. Il consiste donc, en fin de série de fabrication, (une fois les 60 seringues de 5 FU remplies) et après rinçage de la tubulure de la pompe avec du NaCl 0,9%, à remplir, des seringues avec du bouillon de culture à l'hydrolysate de caséine et de soja. Ces seringues seront ensuite mises à l'étuve pendant 3 jours puis seront conservées 11 jours de plus à température ambiante (Annexe 1, document 5.4).

2.3.3. Dossier de lot et procédures associées

Cette nouvelle activité de préparation conduit à redéfinir toutes les procédures de fabrication, et à concevoir tous les documents propres à la préparation par lots tels que le dossier de lot, la mise en quarantaine, la libération des lots, la tenue de l'échantillonnage.

2.3.3.1. Procédure de fabrication

Nous avons rédigé une nouvelle procédure de préparation intégrant la pompe Baxa Repeater™ (Annexe 1, document 2). Celle-ci comporte le matériel nécessaire à la manipulation, et le mode opératoire incluant les items suivants :

- Montage de la pompe
- Purge de la tubulure
- Sélection de la vitesse de pompage
- Calibrage de la pompe et remplissage des seringues
- Etiquetage, conditionnement
- Contrôle de stérilité
- Contrôle de teneur
- Conduite à tenir en cas d'incident

Cette procédure générale a été déclinée secondairement en un mode opératoire de préparation d'un lot de seringue de 5FU (Annexe 1, document 3).

2.3.3.2. Procédure de dossier de lot

Le dossier de lot, décrit dans les BPP, et adapté à notre problématique comporte tous les éléments suivants (Annexe 1) :

- Document 1 : Mode opératoire de fabrication du lot (fiche de préparation, d'étiquetage, de contrôles et de conditionnement, décision du pharmacien quant à la libération du lot)
- Document 2 : Mode opératoire de la pompe répartitrice
- Document 3 : Mode opératoire général de préparation d'un lot de seringue de « Dose-banding »
- Document 4 : Conditions de mise en quarantaine, de libération de lot, de stockage et d'échantillothèque

- Document 5 : Documents nécessaires à la libération du lot (résultats des contrôles microbiologiques de l'environnement de travail, de teneur, de stérilité et du test du média fill, contrôle visuel des volumes)
- Document 6 : Suivi des dispensations : étiquettes nominatives
- Document 7 : Relevé des anomalies et incidents éventuels survenus au cours de la préparation
- Document 8 : Documentation relative aux réclamations (éventuellement)
- Document 9 : Certificat de destruction (éventuellement)

2.3.3.3. Procédure de mise en quarantaine

Une fois fabriqué, le lot doit être mis en quarantaine en attendant d'obtenir les résultats des contrôles microbiologiques, des essais de stérilité et de teneur et du test « média fill ».

Cette zone de quarantaine doit être isolée des zones de stockage habituelles des autres préparations et les lots doivent y être séparés par un moyen approprié.

Par conséquent, nous avons réservé comme zone de quarantaine une armoire où les différents lots seraient séparés de manière physique, dans des tiroirs différents ou distingués par une séparation plastique à l'intérieur d'un même tiroir.



2.3.3.4. Procédure de libération de lot

La procédure de libération de lot peut se décrire schématiquement de la façon suivante (figure n°5).

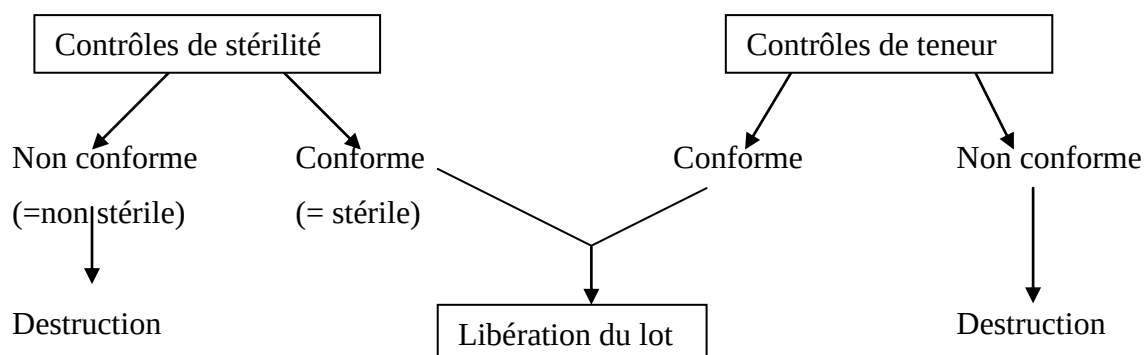


Figure 5 : Schéma représentatif de la procédure de libération du lot

Pour pouvoir être libéré, le lot doit donc être conforme aux deux séries d'essais (stérilité, teneur). S'il ne satisfait pas à l'une des deux, le lot est refusé et doit être détruit en suivant la procédure de destruction, conforme aux exigences habituelles des déchets de médicaments cytotoxiques (circulaire interministérielle n° DHOS /E4/DGS/SD7B/DPPR/2006/58 du 13 février 2006 relative à l'élimination des déchets générés par les traitements anticancéreux).

Si le lot est libéré, il est sorti de la zone de quarantaine et placé dans la zone "disponible à la dispensation", réservée à cet effet.

2.3.3.5. Procédure d'échantillothèque

Pour toute fabrication par lots, il est nécessaire de constituer une échantillothèque dans laquelle sont gardés les échantillons de chaque lot, au cas où, différents contrôles seraient à faire si le lot devait être rappelé. En effet, s'il survient des effets indésirables ou tout autre problème non prévu, nous devons procéder à un rappel de lot et stopper la dispensation des unités non encore délivrées. Le nombre d'échantillons à conserver correspond donc au nombre d'unités nécessaires pour réaliser les différents contrôles a posteriori. Dans notre cas, le nombre de seringues à conserver en échantillothèque est de 2 unités.

Les entrées et sorties des échantillons sont comptabilisées dans le registre des échantillons de l'échantillothèque, mis en place à cet effet (Annexe 4).

2.3.3.6. *Procédure de destruction du lot*

En cas de contrôles de stérilité ou de teneur non conformes, le lot ne peut être libéré et doit donc être détruit selon la procédure de destruction en vigueur dans l'établissement. Un certificat de destruction sera rempli et conservé dans le dossier du lot correspondant (modèle en Annexe 5).

2.3.3.7. *Procédure de maitrise de la non-conformité (rappel de lot)*

Cette procédure a pour but de définir le terme de rappel de lot et de décrire la procédure mise en œuvre pour appliquer cette décision. Elle est composée de documents d'enregistrements relatifs aux décisions prises. On distingue notamment le rapport de notification d'une anomalie, la fiche de liaison de rappel de lot et le rapport consécutif au rappel d'un lot de préparations hospitalières de médicaments anticancéreux à doses standardisées : "Dose-banding". (Annexe 6)

Cette procédure a été écrite dans le cadre de mon travail de thèse.

3. Informations des acteurs

L'information des acteurs est une étape primordiale à la mise en place d'une nouvelle activité et doit être adaptée au public concerné.

3.1. Au niveau de la pharmacie UPCC

L'information des acteurs de l'UPCC s'est faite au quotidien, au fur et à mesure de l'avancement du projet. Chaque manipulateur a pu faire part de ses remarques et proposer des solutions aux problèmes soulevés tout au long de l'étude de faisabilité. L'information a été formalisée auprès des différents personnels lors des réunions de secteur et avec les documents constitués : dossier de lot et diverses procédures associées. Les préparateurs ont par ailleurs été formés individuellement aux modalités de manipulation de la pompe répartitrice, et au déroulement d'une séance de préparation d'un lot de seringues. Le planning de fabrication des lots de 60 seringues a été prévu de telle sorte que chaque préparateur réalise un lot.

3.2. Au niveau du service d'oncologie

Il était indispensable pour pouvoir mettre en place l'étude pilote d'obtenir l'adhésion au projet des acteurs du service d'Oncologie : prescripteurs et infirmiers. Aussi, nous avons organisé une réunion de présentation du projet avec l'équipe soignante du service.

Lors de cette réunion, nous avons abordé les points suivants :

- rationnel et contexte du projet basé sur l'analyse de la situation existante : saturation de l'activité clinique et pharmaceutique, augmentation du délai de mise à disposition des traitements et donc augmentation du temps d'attente pour les patients
- objectifs du projet : optimiser la préparation, afin d'améliorer les délais de mise à disposition des traitements et donc de diminuer l'attente des patients.
- présentation du concept de DB, critères de choix du 5FU.
- modifications d'organisation attendues au niveau de la prescription et de l'administration au patient.

La présentation du projet s'est faite à l'aide d'un support écrit rédigé avec le logiciel Powerpoint (Microsoft 2003) transmis à chaque participant (Annexe 7).

Le projet a été accueilli de façon favorable. Les médecins ont adhéré au principe d'ajustement des doses dans la mesure où il correspond au principe même des prescriptions de la spécialité Xéloda®, pro-drogue du 5FU, commercialisée en comprimés de 150 et 500 mg destinés à la voie orale, et pour laquelle le principe de l'arrondi de dose est évident.

Un point d'organisation pratique était cependant posé : comment arrondir la dose, et qui le fait ? Cette étape intervient-elle *à priori* par le médecin lui-même au moment de la prescription ou *a posteriori* par le pharmacien au moment de la validation pharmaceutique avant dispensation ? Cette seconde option créerait une discordance entre le plan d'administration issu de la prescription et le produit délivré.

Après discussion, et afin de diminuer le risque d'incompréhension et donc d'erreur au niveau de l'infirmière, il a été décidé que les médecins prescriront directement en DB.

Les médecins ont donc donné leur accord pour réaliser un essai avec ajustement direct des doses au moment de la prescription. Leur condition était la fourniture d'un tableau de correspondance dose calculée (en fonction de la surface corporelle) / DB correspondante ainsi que les % d'écarts correspondants (Annexe 8).

Suite à cette réunion, nous avons également rédigé une notice d'information à l'attention des infirmières du service d'oncologie. Le document précise ce que sont les DB, leur but, leurs modalités d'administration, et met l'accent sur les changements avec la situation habituelle (Annexe 9).

III. Les préparations hospitalières de médicaments anticancéreux à doses standardisées : De la technique à la pratique (étude pilote)

L'étude de faisabilité réalisée d'octobre 2007 à mars 2008 a permis de déterminer quels étaient les prérequis techniques et réglementaires à la mise en place de l'activité de DB au sein de la pharmacie UPCC du CHR de Metz-Thionville.

Pour que cette étude prenne tout son sens en vue d'une future mise en œuvre, il convient de prendre en compte les contraintes pratiques d'intégration de cette nouvelle méthode de fabrication dans l'organisation actuelle. Celles-ci ont été étudiées d'avril à juin 2008, au cours d'une phase pilote des préparations hospitalières de 5 FU à doses standardisées.

1. Intégration des "dose-banding" dans le circuit habituel d'une préparation magistrale

L'activité de DB induit un changement d'organisation en introduisant à côté du processus principal des préparations magistrales, un processus annexe de préparations hospitalières. Pour bien comprendre ce changement d'organisation, nous avons réalisé un schéma comparatif avant/ après DB (figure 6).

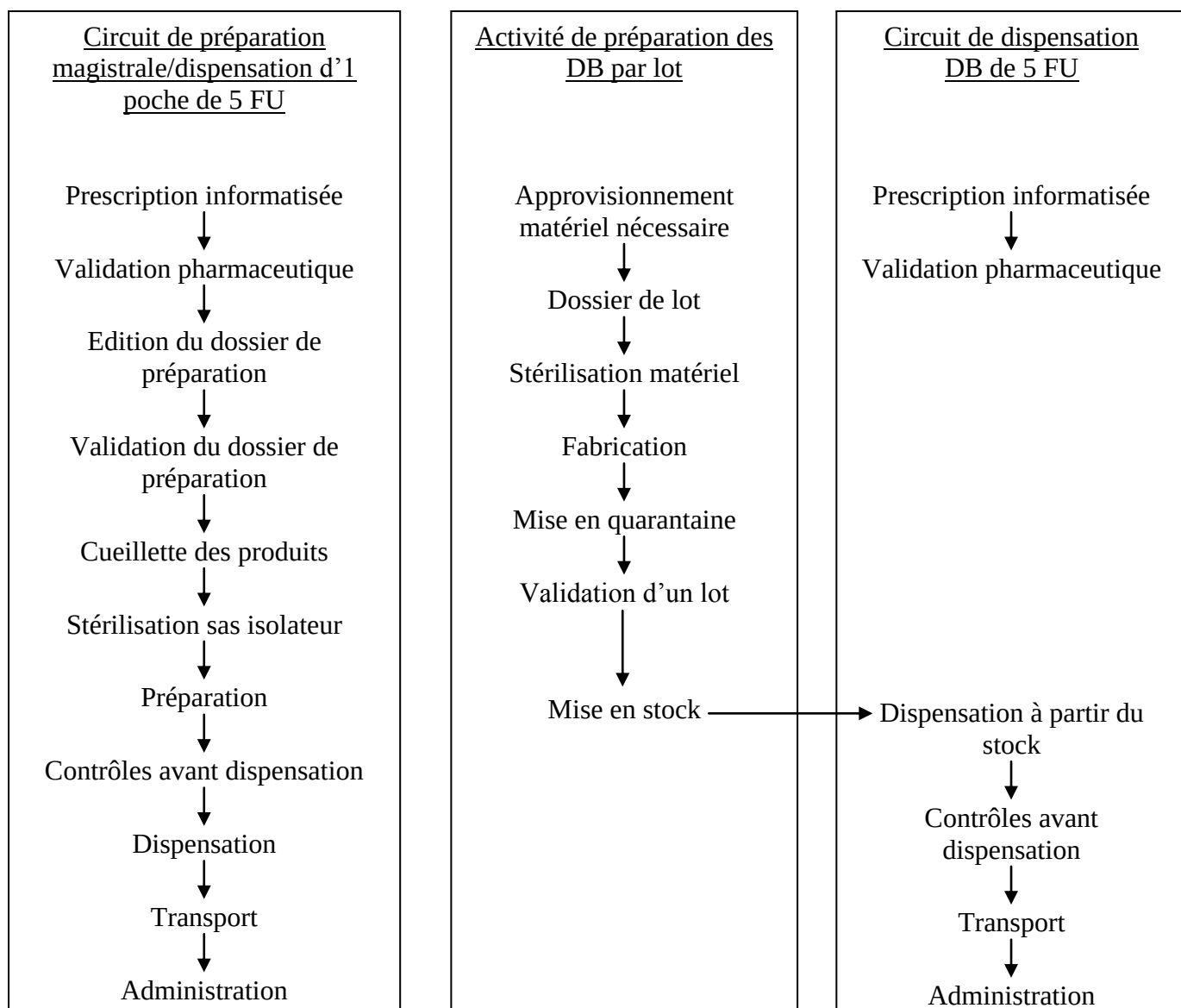


Figure 6 : Comparaison du circuit de préparation d'une poche de 5 FU, et du circuit de préparation des DB de 5 FU

Cette figure met en avant la cohabitation de 2 organisations différentes au sein de l'UPCC, ce qui n'est pas sans soulever quelques problèmes organisationnels. Aussi, il importe de pointer les avantages du circuit des préparations hospitalières en DB. Notre problématique peut ainsi se résumer à la question suivante : l'organisation intégrant les DB permet-elle globalement un gain de temps sur l'ensemble du circuit de préparation et d'administration ? Si T est le temps passé à la réalisation d'un lot de 60 seringues de DB, t le temps de préparation et de dispensation d'une poche actuelle de 5 FU et t' le temps de dispensation d'une seringue de DB (figure 7), notre problématique peut être reformulée de la façon suivante : le temps de

préparation d'une seringue de DB (T/60), auquel on ajoute son temps de dispensation t' est-il inférieur au temps t de préparation-dispensation d'une poche de 5 FU. Soit $(T/60) + t' < t$? Par ailleurs, nous compléterons notre démonstration par l'évaluation de l'adhésion des acteurs pour cette nouvelle pratique.

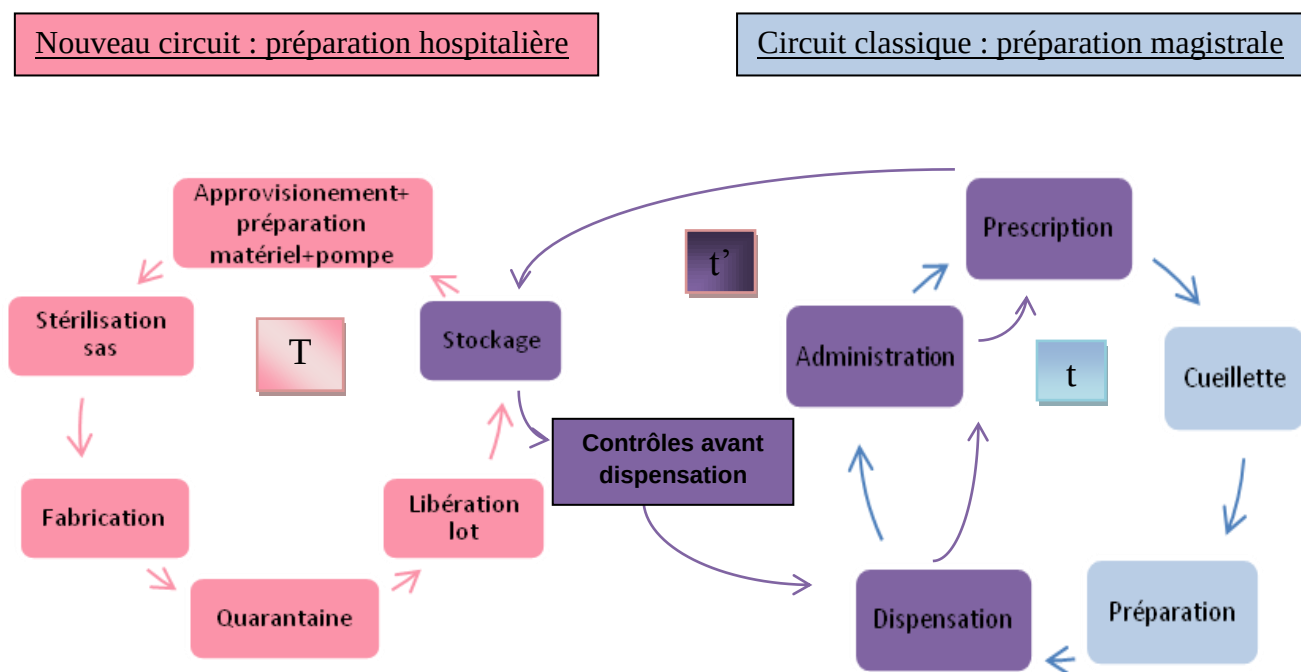


Figure 7 : Intégration des "dose-banding" dans le circuit habituel d'une préparation magistrale

2. Planification des lots à préparer et description des différentes étapes d'une série de fabrication

Il a été démontré au cours de l'étude de faisabilité que nous allons fabriquer trois lots de DB de 5 FU aux doses respectives de 100, 600 et 800 mg et comportant chacun 60 seringues. Ce qui, au vu des relevés de consommation, constituerait un stock pour environ 2 mois de dispensation.

Cette fabrication des lots de 5 FU, doit se mettre en place en parallèle de l'activité de préparation magistrale quotidienne au sein de l'UPCC. Par conséquent, elle nécessite une anticipation et une planification qui peut être envisagée en plusieurs étapes :

- **Première étape :** vérifier que le personnel nécessaire à une séance de fabrication est disponible (2 préparateurs et un pharmacien). La contrainte par ailleurs est la suivante :

pouvoir planifier les 3 séries de dosages différents à un intervalle de temps d'un maximum d'une semaine pour que les dates de péremption des 3 lots ne soient pas trop éloignées. Les séances de fabrication ne peuvent être réalisées que les après- midis, à partir de 14h30, pour ne pas gêner l'activité de préparation magistrale.

- **Deuxième étape :** assurer l'approvisionnement et la préparation de tout le matériel nécessaire pour l'ensemble des étapes. Le tableau XI en fournit le récapitulatif.

Tableau XI : Tableau récapitulatif du matériel à commander pour une séance de fabrication en DB.

Matériel nécessaire à	Détails	Nombre d'unité(s) à commander	Où commander ?
Pompe Baxa	Housse stérile Champ adhésif stérile Tubulure réf 11 Connecteur femelle-femelle	1 2 1 4	CG MEDICAL Hartmann BAXA BAXA
Manipulation	Seringues 30 ml ou 5 ml selon la dose préparée Bouchons Sachets stériles Champs Compresse Aiguilles Flacon de Redon 250 ml Etiquettes	60 60 60 3 1 boîte 5 1 75	Commande dispositifs médicaux Alhom (par fax)
Essai de stérilité	Bouillon TSB-T 9 ml Bouillon THIO-T 9 ml	6 6	Biomérieux (commande hors stock)
Test du Média-fill	Bouillon TSB-T 100 ml NaCl 250 ml Seringues 30 ml ou 5 ml selon dose Bouchons	1 1 4 4	Biomérieux
Contrôles microbiologiques	Bouillon TSB-T 9 ml Ecouvillons NaCl 250 ml Gélose stérile	3 3 1 1	Biomérieux Biomérieux

Cette étape est capitale car elle conditionne le bon déroulement des étapes suivantes. Aussi, nous avons réalisé des fiches individuelles préimprimées, par dosage, du matériel à préparer et des étiquettes nécessaires à l'identification des seringues (Annexes 10 et 11).

- **Troisième étape** : transfert du matériel sous l'isolateur, par l'intermédiaire des sacs de stérilisation pour en assurer la stérilisation de surface. Cette étape s'échelonne sur les jours précédant la séance de fabrication pendant les moments " creux " de la production habituelle, au plus tard la veille pour la majorité du matériel, ou juste avant les séances de fabrication pour le complément, quand l'activité des préparations magistrales le permet.

Cette étape intègre notamment à l'extérieur de l'isolateur la décontamination et le conditionnement de la pompe répartitrice Baxa : détersion, décontamination, emballage de protection et stérilisation. Puis à l'intérieur de l'isolateur, on procède au déconditionnement stérile des seringues et des bouchons dans des sachets radiostérilisés ce qui permet de gagner du temps lors de la fabrication proprement dite. L'annexe 12 récapitule la répartition des tâches entre les différents personnels.



- **Quatrième étape** : séance de fabrication proprement dite des dose-banding de 5 FU. Elle consiste en 1 lot de 60 seringues dosées à 800mg = 16 ml ou 600mg = 12ml ou 100 mg = 2ml.

Pendant la fabrication, le pharmacien pilote la fabrication avec le préparateur n°1 et les différents contrôles avec le préparateur n° 2. Il se charge de mettre le lot en quarantaine et de mettre 2 unités en échantillonnage.

Le préparateur n° 1 purge et calibre la pompe : puis remplit les seringues en série (Annexe 1, documents 1, 2 3).

Le préparateur n° 2 vérifie le volume de chaque seringue, l'énonce au pharmacien qui l'enregistre sur la fiche de contrôle correspondante (Annexe 1, document 5.5), étiquette les seringues et les met en sachet individuel. Il réalise les contrôles de stérilité par ensemencement direct des bouillons à partir des seringues prélevées pour le contrôle environ toutes les 10 seringues remplies (Annexe 1, documents 4 et 5.3), ainsi que les contrôles

microbiologiques de l'environnement de travail : prélèvement d'air à proximité de la pompe, prélèvements de surface (gants du préparateur 1, housse de la pompe).

Une fois les 60 seringues remplies, le préparateur n°1 réalise le test du remplissage aseptique (dit « test du media fill ») : rinçage de la tubulure de la pompe remplie de 5 FU par 100 ml de NaCl 0,9 % puis remplacement de ce flacon par un flacon de 100 ml de bouillon à l'hydrolysate de caséine et de soja et remplissage de 4 seringues avec du bouillon.

- **Cinquième étape** : les seringues sont sorties de l'isolateur, les sachets sont scellés, puis les seringues sont mises en quarantaine dans la zone dédiée à cet effet. Le pharmacien fini de compléter le dossier de lot puis prélève deux seringues pour les mettre en échantillonnage. Pour ce faire, le pharmacien emballe les deux seringues dans un sachet noir pour une conservation à l'abri de la lumière, puis remplit le registre des échantillons de l'échantillonnage (Annexe 4). Il attribue un numéro d'ordre à l'échantillon, et calcule la date de fin d'échantillonnage (date de péremption+1 an). Le pharmacien complète ensuite une étiquette visant à identifier les échantillons dans l'échantillonnage. Celle-ci comporte les informations suivantes : dénomination du produit et dose, n° lot, N° d'ordre de l'échantillon, date de fabrication, date de péremption, nombre d'unité entrées en échantillonnage et fin d'échantillonnage. Une fois les seringues mises en échantillonnage et en quarantaine, le pharmacien effectue, pour contrôle, un décompte du nombre de seringues présentes en quarantaine. Ce nombre correspond au nombre total de seringues fabriquées : 60, duquel on soustrait, les seringues destinées au contrôle de stérilité : 6, celle destinée à l'essai de teneur : 1 et celles mises en échantillonnage : 2, soit 51 seringues en quarantaine.
- **Sixième étape** : les préparateurs procèdent au rangement et au nettoyage de la pompe et de l'isolateur. La tubulure de la pompe est démontée puis jetée. La pompe et l'isolateur sont ensuite nettoyés à l'eau stérile puis à l'acide per acétique. Les tubes de bouillons de culture de l'essai de stérilité et les seringues du test de media fill sont parallèlement mis à l'étuve.

Le pharmacien procède à l'envoi de la seringue destinée à l'essai de teneur, puis effectue les sorties du stock des flacons de 5 FU utilisés pour la séance de fabrication. (Le lot de seringue fabriqué avait été préalablement inscrit à l'ordonnancier manuel, le numéro d'ordonnancier correspondant au numéro du lot fabriqué). Il complète le fichier de statistiques en y inscrivant

les seringues du lot fabriqué. Le pharmacien effectue ensuite le suivi des contrôles, et après obtention des résultats il procède ou non à la libération du lot. Si le lot est libéré, il donne son feu vert pour déplacer les seringues de la zone de quarantaine vers la zone "disponible à la dispensation", puis en fonction de l'état du stock, il planifie les prochaines séances de fabrication.

3. Rôle des différents acteurs dans cette nouvelle activité

3.1.Médecins prescripteurs

Lors de la réunion d'information réalisée dans le service d'oncologie pendant l'étude de faisabilité du projet de DB, il a été décidé que les médecins prescriraient directement les doses de 5 FU en DB. Cette pratique permettant ainsi de sécuriser le circuit dès la prescription et d'éviter toute question et risque d'erreur au moment de l'administration.

Par conséquent, lors de la prescription, les médecins devront adopter la marche à suivre suivante :

1. A partir de la dose calculée de 5FU par le logiciel en fonction de la surface corporelle du patient, détermination de la DB correspondante à l'aide du tableau de correspondance fourni à chaque médecin (Annexe 8)
2. Saisie de la DB prescrite dans le logiciel CHIMIO® avec « dose-banding » comme motif d'adaptation de dose.

3.2.Pharmaciens

Le pharmacien a un rôle capital à jouer dans l'activité de fabrication des DB, tant au niveau de la planification des séances de fabrication, du déroulement de celles-ci et de la libération des lots qu'au niveau de la validation pharmaceutique des prescriptions de DB et de la dispensation de ces dernières.

Afin de résumer le rôle du pharmacien dans cette activité, nous avons rédigé une procédure qui récapitule les différentes tâches pharmaceutiques du circuit de fabrication-dispensation des DB (Annexe 13).

En attendant le développement du module adapté à la fabrication des DB par Computer Engineering, le pharmacien doit traiter manuellement les lignes de prescription de 5FU en

DB. En, effet, il doit court-circuiter informatiquement l'étape de fabrication et donc l'édition automatisée des étiquettes et compléter manuellement 3 étiquettes préimprimées par seringue délivrée (Annexe 14) avec les informations relatives au lot (figure 8).

Pharmacie CHR Metz Bon Secours Nom du patient : FLUOROURACILE Seringue IV 100 mg A administrer le : Périé le: 15/05/08 N° ordonnancier: M51653 Service: ONCO / JONC Conservation à température ambiante Liste I Respecter les doses prescrites	Pharmacie CHR Metz Bon Secours Nom du patient : FLUOROURACILE Seringue IV 100 mg A administrer le : Périé le: 15/05/08 N° ordonnancier: M51653 Service: ONCO / JONC Conservation à température ambiante Liste I Respecter les doses prescrites	Pharmacie CHR Metz Bon Secours Nom du patient : FLUOROURACILE Seringue IV 100 mg A administrer le : Périé le: 15/05/08 N° ordonnancier: M51653 Service: ONCO / JONC Conservation à température ambiante Liste I Respecter les doses prescrites
---	---	---

Figure 8 : Etiquettes nominatives à compléter par le pharmacien

Parmi ces 3 étiquettes, la 1ère est collée sur la prescription et est destinée au dossier patient. La 2ème est collée par le préparateur sur la fiche d'enregistrement des dispensations du dossier de lot correspondant (Annexe 1, document 6) et la 3ème sur le sachet de la seringue de 5FU à dose adaptée délivrée afin de l'identifier au nom du patient.

Les 2 pharmaciens du secteur ont été formés au cours d'une réunion organisée au sein du secteur au cours de laquelle ils ont pu tester la procédure correspondante (Annexe 13).

3.3.Préparateurs en pharmacie

Afin de mieux comprendre les différences engendrées par l'activité de DB, il convient d'effectuer un rappel concernant l'organisation actuelle des différents postes de travail des préparateurs.

Après validation pharmaceutique de la prescription des chimiothérapies, le pharmacien édite un dossier de fabrication qui est transmis au préparateur du **poste de cueillette**. Ce préparateur "cueille" les produits et matériels dont il a besoin pour effectuer la préparation (poche de solvant, seringues, aiguilles, bouchons...). Après un premier essuyage avec une compresse imbibée d'alcool, les produits et matériels sont disposés sur des paniers pour être insérés dans le sas de stérilisation de l'isolateur.

Une fois stérilisé, le préparateur du **poste de fabrication** saisit les matériels et produit d'un panier, et effectue la préparation en suivant le mode opératoire détaillé sur la fiche de fabrication accompagnant le matériel. Après fabrication, il emballe la préparation dans un sachet radiostérilisé et la dépose sur le panier qui est ensuite sorti de l'isolateur par le sas de

sortie. Après rinçage dans le sas, le panier est sorti par le préparateur du **poste de sortie**, qui prend la préparation, scelle le sachet, effectue les contrôles, puis procède à la dispensation.

La fabrication des préparations magistrales fait donc intervenir trois préparateurs différents qui effectuent chacun, des étapes complémentaires permettant la fabrication des chimiothérapies.

Les rôles des préparateurs dans le circuit de préparation/ dispensation des DB est un peu différent. Outre leurs rôles lors des séances de fabrication des DB détaillées précédemment, les préparateurs devront effectuer les tâches suivantes.

Après validation de la prescription par le pharmacien, le préparateur du poste de cueillette, dispense 1 à 2 seringues de DB en vérifiant les dosages demandés (dose/volume) ainsi que les caractéristiques organoleptiques de la solution (limpidité de la solution, absence de dépôt blanc au niveau de l'embout des seringues) et leur intégrité. Il colle les étiquettes nominatives sur les sachets individualisés, sur la fiche d'enregistrement du dossier de lot comme indiqué précédemment (Annexe 1, document 6). Il transmet les seringues au poste des sorties de préparations où un second contrôle sera effectué par le préparateur de ce poste avant dispensation. Chaque préparateur (cueillette, dispensation) s'identifie par enregistrement de ses initiales à côté des étiquettes collées sur l'ordonnance (exemple en Annexe 15).

Les préparateurs ont été formés à cette nouvelle pratique par mon intermédiaire à partir de la procédure correspondante (Annexe 16).

3.4. Infirmières

L'administration des DB en seringue induit un changement de pratique d'administration. Actuellement, l'administration du 5FU en poche de NaCl 0,9% 100 ml en 10 minutes s'effectue par l'intermédiaire d'un site implantable sur lequel est piquée une aiguille munie d'un prolongateur avec un robinet 3 voies sur lequel est branchée la poche de 5 FU ainsi que la solution de rinçage, administrée après la poche de 5FU.

L'administration des DB conduit à perfuser la solution de rinçage à débit maximum en premier puis à administrer les seringues de 5 FU en 1 à 2 minutes (bolus) (19) au niveau du robinet 3 voies de la ligne de perfusion du soluté de rinçage.

Ce changement de mode d'administration a nécessité une validation auprès des médecins et une information préalable des infirmières du service de soins. Nous avons organisé une réunion de formation avec le cadre de santé du service et les infirmières pour diffuser

l'information, recueillir leurs commentaires et insister sur les précautions à prendre. Nous avons parallèlement élaboré une fiche d'information destinée aux infirmières et délivrée avec chaque DB dans les caisses de dispensation de façon à s'assurer de la bonne application du changement de pratique (Annexe 9).

4. Recueil des temps de chaque étape d'une série de fabrication, estimation du gain de temps

Nous avons enregistré le temps passé à chaque étape de la fabrication d'un lot de seringues de DB (Annexe 17), ainsi qu'au moment de validation pharmaceutique et de la dispensation (Annexe 18) des seringues afin de déterminer les éléments suivants :

- T : temps de préparation d'un lot de 60 seringues
- T/60 : temps de préparation d'une seringue
- t' : temps de dispensation d'une seringue (figure 7).

Le temps t requis pour prescrire-fabriquer-dispenser une poche de 5 FU selon le processus classique avait été déterminé lors de l'étude de faisabilité (cf. tableau XIV. § 4.4).

4.1.Détermination de T : temps de préparation d'un lot de 60 seringues, déduction de T /60 : temps de préparation d'une seringue

Après synthèse des divers documents d'enregistrement des durées d'étapes, nous les avons regroupé en 4 items représentatifs du processus :

- Durée de préparation du matériel : elle regroupe le passage des commandes+ préparation du matériel et remplissage du dossier de lot
- Préparation et conditionnement de la pompe Repeater™ Baxa : cette donnée est variable selon qu'il s'agit de la 1^{ère} série de fabrication ou des séries suivantes
- Temps de stérilisation : ce temps correspond au nombre de sas de stérilisation nécessaires pour transférer tout le matériel sous l'isolateur. La pompe sera uniquement stérilisée lors de la première série de préparation, puis restera sous l'isolateur jusqu'à la réalisation de 2 séries suivantes. Il faut donc 4 sas de stérilisation pour la première série de fabrication et 3 pour les 2 séries suivantes.

- Temps de fabrication des 60 seringues : il comprend le déconditionnement des seringues et bouchons, remplissage, réalisation des contrôles de stérilité, test du média-fill, étiquetage, emballage en sachet, scellage, mise en quarantaine, en échantillothèque, envoi d'une seringue pour l'essai de teneur.)

Deux situations sont à prendre en compte :

- cas de la première série de fabrication qui englobe un temps spécifique lié à la préparation et à la stérilisation de la pompe
- cas des fabrications suivantes pour lesquelles la pompe est en place sous l'isolateur

La figure 9 décrit les temps de la première séance de fabrication, incluant donc le temps spécifique dédié à la pompe.

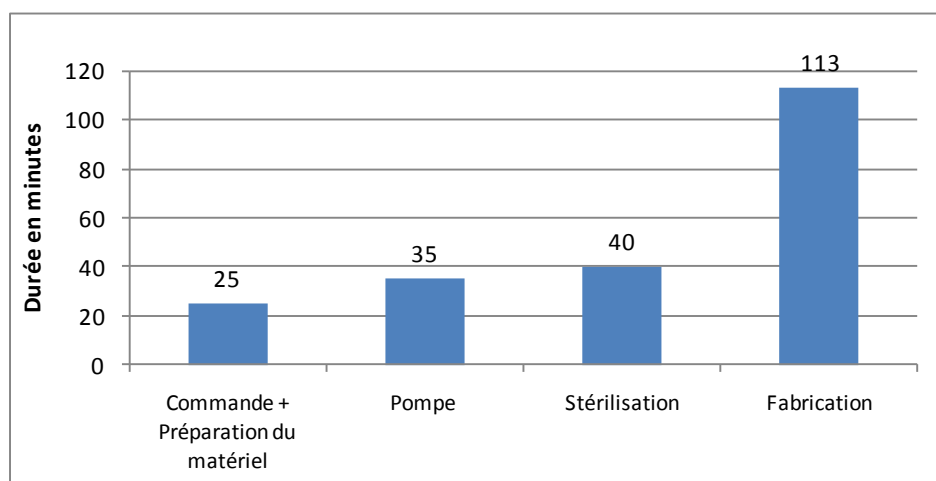


Figure 9 : Répartition du temps requis pour les différentes étapes nécessaires à la réalisation d'une 1^{ère} série de préparation de 60 seringues en "dose-banding"

La figure 10 décrit les différents temps de fabrication des séances pour lesquelles la pompe est déjà conditionnée et mise en place sous l'isolateur

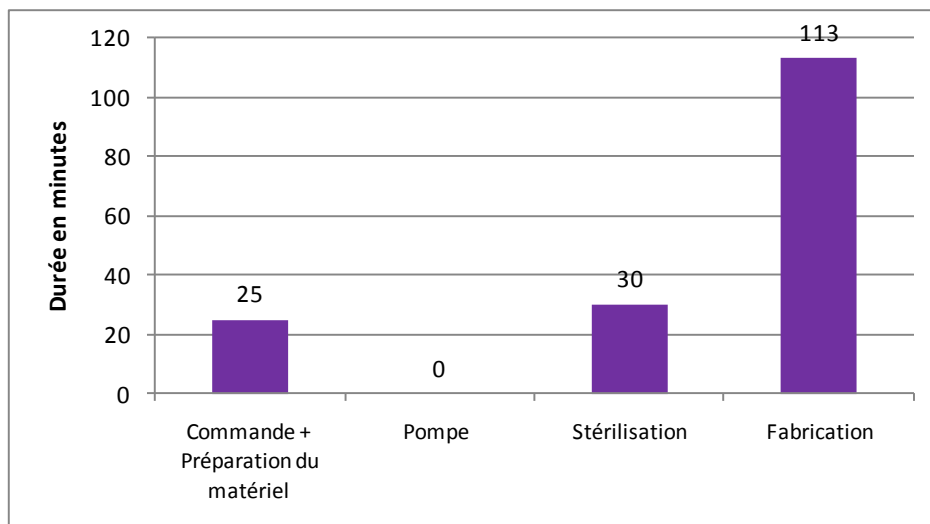


Figure 10 : Répartition du temps requis pour les différentes étapes nécessaires à la réalisation d'une série de préparation de 60 seringues en « dose-banding », pompe en place sous l'isolateur.

D'après ces données, nous avons obtenu pour T (temps moyen nécessaire pour réaliser 60 seringues) une durée égale à 3 heures et donc déduit $T/60$ (temps nécessaire pour fabriquer une seringue) à 3 minutes.

4.2.Comparaison des situations avant/ après DB pour la fabrication des préparations des protocoles concernés

Avant de déterminer t' : temps de dispensation d'une seringue de DB il est nécessaire de rappeler et de comparer les situations avant et après DB au niveau de chaque protocole concerné et de chaque préparation délivrée. Les modifications de type de préparation délivrées sont reportées dans le tableau XII et permettent de mieux comprendre les différents cas possibles de dispensation des seringues de DB (1, 2 ou 4 seringues).

Tableau XII : Changements de type de préparation induits par l'activité de DB en fonction des différents protocoles concernés.

Protocole	PA	Dose en mg/m ²	Jour	Situation actuelle	Situation avec DB
FEC	5 FU	500	J1	Poche de NaCl 0,9%, 100 ml	Seringue DB : 1 ou 2 selon dose (1 seringue si DB à 600 ou 800mg ou 2 seringues si DB à 700 ou 900mg)
	Epirubicine	50,70 ou 100	J1	Seringue produit pur	Pas de changement
	Cyclophosphamide	500	J1	Poche, NaCl 0,9%, ou G 5% 250ml	Pas de changement
FOLFIRI	Acide folinique	200	J1	Poche, NaCl 0,9%, 250ml	Pas de changement
	5 FU	400	J1	Poche de NaCl 0,9%, 100 ml	Seringue DB : 1 ou 2 selon dose
	5 FU	2400 à 3000	J1	Diffuseur portable	Pas de changement
	Irinotecan	180	J1	Poche, NaCl 0,9%, ou G 5% 250ml	Pas de changement
FOLFOX	Acide folinique	200	J1+J2	Poche de NaCl 0,9% 250ml	Pas de changement
	5 FU	400	J1+J2	2 Poches de NaCl 0,9%, 100 ml préparées en série à J1 pour J1 et J2, bolus	Seringues DB : 2 * (1 ou 2 seringues selon doses pour J1 et J2) soit 2 ou 4 seringues
	5 FU	600	J1+J2	2 diffuseurs portables préparés à J1 pour J1 et J2	Pas de changement
	Oxaliplatine	85	J1	Poche de G 5% 250ml	Pas de changement

4.3.Détermination de t' : temps de dispensation d'une seringue DB

Pour estimer t', il est nécessaire d'une part de déterminer le temps nécessaire à la validation pharmaceutique et d'autre part le temps nécessaire à la cueillette, aux contrôles et à la dispensation des DB.

Ces temps varient selon le protocole concerné et selon le nombre de seringues à dispenser.

En effet, pour un protocole FEC ou FOLFIRI, nous aurons au maximum à dispenser 2 seringues et donc à compléter 6 étiquettes nominatives, alors que pour un protocole FOLFOX, le nombre de seringues peut varier de 2 à 4 puisque l'on anticipe la préparation des 2 jours de traitement. Dans ce cas le pharmacien complètera 6 à 12 étiquettes.

Nous avons donc distingué plusieurs cas : (tableau XIII) :

FEC ou FOLFIRI : cas d'une seringue (dose à 600 ou 800mg)

FEC ou FOLFIRI : cas de 2 seringues (dose à 700 ou 900 mg)

FOLFOX : cas de 2 seringues

FOLFOX : cas de 4 seringues

Tableau XIII : Calcul de t'

Protocole	1 seringue	2 seringues identiques <i>ex</i> : 600+600mg	2 seringues de dosages différents <i>ex</i> : 600+100mg	2*2 seringues de dosages différents <i>ex</i> : 2*600+2*100mg	Temps validation pharmaceutique	Temps de dispensation	t'= tps validation+tps dispensation
FEC/ Folfiri	X				2 min 50s	1min 10s	4min
FEC/ Folfiri			X		3min 20s	1min 30s	4min40
Folfox		X			4min 45s	1min 30s	6min15s
Folfox				X	5min 40s	2min	7min40s

Le tableau XIII nous montre que t' peut varier du simple au double selon les protocoles. Le point critique est le temps de validation pharmaceutique de la prescription et surtout le remplissage des étiquettes nominatives (3 à 12 selon les protocoles). Ce temps pourra être

optimisé avec le module DB du logiciel CHIMIO® qui permettra l'édition automatisée des étiquettes.

4.4.Détermination de t : temps de fabrication/dispensation d'une poche actuelle de 5FU

La détermination de t a été réalisée lors de la phase de faisabilité du projet de DB.

Ce temps t, prend en compte les durées relatives aux différentes étapes du processus actuel (tableau XIV). Pour les mêmes raisons qu'évoquées ci-dessus, pour un protocole Folfox, il a été nécessaire de différencier le cas où 2 poches de 5 FU seront préparées en séries : Jour 1 et 2 d'un protocole Folfox. Les temps de validation pharmaceutique sont les temps relatifs à un protocole **Folfox**.

Tableau XIV : Calcul de t

	1 poche de 5 FU	2 poches de 5 FU en série
Validation pharmaceutique	1 min 50s (pour un FEC)	3min 45s (pour un Folfox)
Cueillette	45s	1min
Temps de stérilisation*	2 min 30s	2min 30s
Préparation	4 min	6 min
Rinçage	1 min	1 min
Contrôles avant dispensation	30 s	1 min
Temps t	10 min 35s	15 min 15s

* : le temps de stérilisation d'un sac contenant 4 paniers étant de 10 minutes, nous faisons l'estimation que le temps de stérilisation d'un panier équivaut à 2min 30s.

4.5.Synthèse des données de calculs des temps passés à chaque étape

Afin de répondre à notre problématique de départ : le temps de préparation d'une seringue de DB (T/60), auquel on ajoute son temps de dispensation t' est-il inférieur au temps t de préparation-dispensation d'une poche de 5 FU, nous avons raisonné à partir des 4 exemples pris précédemment et explicités dans la tableau XV.

Exemple 1 : protocole FEC où le 5 FU est à la dose de 600 mg ou 800mg

Exemple 2 : protocole FEC où le 5 FU est à la dose de 700 mg ou 900mg

Exemple 3 : protocole Folfox où le 5 FU est à la dose de 600 mg ou 800 mg à J1 et J2
(préparation de 2 poches en série)

Exemple 4 : protocole Folfox où le 5 FU est à la dose de 700 mg ou 900 mg à J1 et J2

Tableau XV : Comparaison du temps requis pour fabriquer une poche de 5FU selon le processus actuel ou pour fabriquer la (les) seringues de DB correspondantes

	Exemple 1 FEC 600 ou 800mg		Exemple 2 FEC 700 ou 900mg		Exemple 3 600 ou 800mg		Exemple 4 700 ou 900mg	
	Situation actuelle	DB 1seringue	Situation actuelle	DB 2seringues	Situation actuelle	DB 2seringues	Situation actuelle	DB 4seringues
Validation	1min50s	2min50s	1min50s	3min20s	3min45s	4min45s	3min45s	5min40s
Panier	45s		45s		1min		1min	
Stérilisation	2min30s		2min30s		2min30s		2min30s	
Préparation	4min	3min	4min	6min	6min	6min	6min	12min
Rinçage	1min		1min		1min		1min	
Contrôles- dispensation	30s	1min10s	30s	1min30s	1min	1min30s	1min	2min
	10min35	7min	10min35	10min50s	15min15s	12min15s	15min15s	19min40s
Synthèse gain ou perte	Oui, gain de 3min 35s		Non, perte de 15s		Oui, gain de 3min		Non, perte de 4min25s	

4.6.(T/60) +t'<t ?

D'après les résultats du tableau XV, nous ne pouvons encore répondre à la question du gain de temps apporté par l'activité de DB. En effet, pour être complet dans la réflexion il est nécessaire de prendre en compte le gain de temps éventuel par jour lié à la dispensation des doses prêtes à l'emploi, pour tous les patients concernés sur une période donnée, c'est-à-dire le gain de temps lié à la non préparation des poches de 5FU correspondantes. Pour estimer ce

temps nous prendrons comme références les données d'un mois de dispensation de DB : du 14/04/08 au 14/05/08.

Durant cette période, 27 patients sur 30 candidats ont reçu de DB. Pour 3 patients, le médecin a préféré ne pas arrondir la dose car l'écart par rapport à la dose calculée était supérieur à 5%. Nous avons dispensé 101 seringues de DB, tous dosages confondus, et avons économisé le temps nécessaire à 65 préparations : 27 préparations d'une seule poche et 19 préparations de 2 poches en série, soit respectivement 108 min et 114 min de temps de préparation auquel il faut ajouter 115 min de temps de stérilisation économisé ($27 + 19 = 46$ paniers de stérilisation à 2 mn 30s par cycle), soit un gain de temps brut total de 337 minutes soit 5h 37min dû à la non préparation des poches de 5 FU. Cette situation a permis, de laisser la place à d'autres préparations qui ont alors été préparées plus rapidement. De façon imagée, on pourrait dire que sur le tapis roulant des paniers de stérilisation, on libère des places qui permettent aux autres préparations d'avancer plus vite.

Nous en avons donc déduit, pour cette période représentative de l'activité qu'en dispensant 1 seringue de DB, nous économisons 3 min 22s.

Par conséquent, nous avons réintégré cette donnée aux temps calculés dans le tableau XV par rapport aux différents exemples retenus et l'avons décliné sur la période du 14/04/2008 au 16/05/2008, retenue comme période significative d'analyse. Nous avons affiné l'analyse semaine par semaine sur cette période (tableau XVI).

Tableau XVI : Evaluation du gain de temps (-), perte de temps (+) sur la période du 14/04/08 au 16/05/08 (5 semaines) lors de la dispensation des DB

Semaine	FEC 1seringue	FEC 2 seringues	Folfox 2 seringues	Folfox 4 seringues	Total du gain ou de perte de temps (A)	Gain de temps de non préparation (B)	Gain de temps total (A+B)
Pour mémoire gain ou perte de temps issu du tableau IV	(-3min 35s)	(+15s)	(-3min)	(+4min25s)			
S1	-14min20	+45s	-6min	+8min50s	-11min45s	-74min04s	-85min49s
S2	-14min20s	+30s	-9min	+13min15s	-9min35s	-84min10s	-93min45s
S3	X	+15s	-3min	+4min25s	+1min40s	-26min56s	-25min16s
S4	-17min55s	+45s	-6min	+21min25s	-45s	-117min50s	-116min35s
S5	-10min 45s	+15s	X	+8min50s	-1min40s	-36min40s	-38min20s
					~ -22min	~ -337 min	~ -359min Soit ~-6 h

D'après ces résultats nous constatons que sur une durée d'un mois de dispensation l'activité de DB permet un gain de temps d'environ 6 heures, qui selon l'activité des semaines peut varier d'environ 25 minutes à 2 heures. Ces heures économisées deviennent autant de temps disponible pour réaliser d'autres préparations plus rapidement voire pour développer d'autres activités (ex : gestion des armoires à pharmacie dans les unités de soins par les préparateurs au contact direct des équipes soignantes). Par ailleurs on peut supposer que sur une période de dispensation plus longue, les préparateurs et pharmaciens seraient plus habitués à cette nouvelle technique et à son organisation attenante. Ils seraient par conséquent plus rapides lors des différentes étapes de fabrication, validation pharmaceutique et dispensation.

Ces résultats mériteraient bien évidemment d'être confirmés sur une période de dispensation des DB plus longue afin de voir si le bénéfice de gain de temps démontré de façon théorique devient véritablement sensible dans la pratique et s'il permet d'envisager le développement d'autres activités.

5. Adhésion, et satisfaction des acteurs

Nous avons souhaité vérifier l'adhésion des différents acteurs au projet et leur satisfaction avant le démarrage de sa phase pilote. Nous avons ciblé les points de changements de pratiques cités précédemment (cf. section III, 3), dans différents questionnaires de satisfaction à l'attention des acteurs concernés (médecins, pharmaciens, préparateurs en pharmacie et infirmières) (Annexes, 19, 20, 21,22).

5.1.Médecins prescripteurs

La prescription des DB par les médecins oncologues ne s'avère pas être plus contraignante que la prescription classique, d'autant plus que le tableau de correspondance "dose calculée-DB" répond bien à leur attente.

Les médecins n'ont pas reçu de plaintes particulières de la part des infirmières ou des patients, et trouvent donc cet essai concluant. Deux médecins sur trois souhaitent prolonger cet essai, le troisième médecin était sans avis, mais non opposé à la poursuite de l'expérience. L'un des deux médecins souhaitant prolonger l'essai a même suggéré une éventuelle extension de ce concept à d'autres molécules

Cependant, seul 1 médecin sur les 3 concernés accepterait une déviation de $\pm 10\%$.

5.2.Pharmaciens

Au niveau pharmaceutique, les 3 pharmaciens concernés, estiment que la planification des séries de préparation ainsi que leur supervision est compatible avec leur activité actuelle. La gestion des stocks est facile mais pourrait l'être encore plus si un préparateur référent DB était désigné.

Pour les pharmaciens, le dossier de lot est « *satisfaisant* », complet, intuitif, et conforme aux BPP, les conditions de mises en quarantaine et en échantillothèque sont « *satisfaisantes* » même si idéalement, en cas de développement de cette activité il serait nécessaire de dédier une armoire spécifique à la quarantaine.

En ce qui concerne la substitution de la fiche de fabrication par 3 étiquettes nominatives, les avis divergent en fonction du nombre de validations pharmaceutiques de prescriptions de DB. Le pharmacien ayant validé le plus de prescriptions juge cette activité « *pas contraignante du tout* » alors que celui qui en fait le moins la juge « *moyennement contraignante* ».

L'éventuelle extension à d'autres molécules est envisageable. Les pharmaciens ont notamment pensé au cyclophosphamide, à la vincristine, à la gemcitabine, à la cytarabine, au cisplatine et au carboplatine. L'idéal serait par ailleurs de pouvoir préparer, en plus des seringues de 5 FU, des doses standardisées d'épirubicine en seringues, de cyclophosphamide en poche, ou, d'Oxaliplatine en poche et des diffuseurs de 5 FU afin de disposer d'un traitement complet (FEC ou Folfox) pour un patient par DB.

En conclusion, pour l'équipe pharmaceutique, l'activité de DB est une activité intéressante, qui possède comme points forts un stock de préparations prêtes à l'emploi, sûres puisque de nombreux contrôles ont été effectués. Cependant c'est une activité qui nécessite une anticipation d'organisation et de préparation du matériel importante, et qui pourrait évoluer vers une activité davantage automatisée.

5.3.Préparateurs en pharmacie

Les préparateurs en pharmacie ont estimé que les étapes les plus difficiles dans une séance de fabrication étaient :

- La préparation de la pompe
- Le calibrage de la pompe
- L'ajustement et le fait d'enlever l'air de chaque seringue
- Le changement de flacon

Cependant il faut préciser que la plupart des préparateurs ont spécifié que pour eux la difficulté est en fait liée au temps passé pour la fabrication et non à la manipulation en elle-même. **En conclusion**, les conditions de préparation d'une série de 60 seringues et de dispensation de celles-ci sont globalement *satisfaisantes*, mais nécessiteraient un temps d'appropriation plus long, permettant de mieux maîtriser les étapes de préparation et de calibrage de la pompe, ainsi que le de changement de flacon, pour diminuer le temps d'une séance de fabrication.

5.4. Infirmières

Pour les infirmières, l'activité de DB ne permet pas de diminuer le temps de mise à disposition des traitements, ce qui peut s'expliquer par le fait que le reste du traitement pour un patient reste toujours à préparer le jour de la chimiothérapie.

En ce qui concerne la difficulté de manipulation liée au fait d'avoir à injecter 1 à 2 seringues à un patient, il est difficile de faire une synthèse car certaines infirmières vont estimer que c'est plus contraignant car il faut rester auprès du malade durant l'injection alors que d'autres vont trouver ce point beaucoup moins contraignant puisque lorsqu'elles auront fini d'injecter les seringues au malade, son traitement sera fini et elles pourront alors s'occuper d'un autre malade. Enfin, il n'y a pas de problèmes liés à un protocole en particulier à part peut-être pour le protocole FEC pour lequel il est nécessaire de prendre le maximum de précaution au niveau aseptique puisqu'il faut manipuler en plus 2 seringues d'épirubicine.

Enfin, les infirmières relatent que les patients sont plutôt contents de ces modalités d'injection puisque pour eux, la durée de traitement est raccourcie d'environ 15 minutes (temps de perfusion d'une poche de 5 FU), ce qui diminue un peu le temps passé à l'hôpital.

6. Difficultés rencontrées

Lors de la mise en place du processus de fabrication des DB, nous avons dû faire face à quelques difficultés. Celles-ci étaient liées soit à la nouveauté de la technique et à son intégration sous l'isolateur soit au processus lui-même, soit à la prescription.

6.1. Difficultés liées à la nouveauté

Les seringues doivent être remplies dans des conditions aseptiques, sous isolateur.

Par conséquent, la pompe volumétrique Baxa est destinée à être introduite et utilisée à l'intérieur de l'isolateur. Nous avons donc contacté les électriciens de l'hôpital pour que la pompe puisse être branchée sous l'isolateur grâce à une rallonge électrique introduite de façon étanche sous l'isolateur grâce à un orifice appelé "presse-étoupe" au niveau d'une des parois de celui-ci.

La difficulté principale rencontrée était liée à la pompe elle-même. En effet, la société BAXA ne dispose pas de données concernant le contact de leur matériel avec l'acide peracétique, agent stérilisant pour la décontamination externe de tout matériel utilisé sous isolateur. Nous ne savions donc pas si les connexions électriques et électroniques de la pompe pouvaient subir un cycle de stérilisation à l'acide peracétique.

Nous ne pouvions prendre le risque d'endommager le matériel en prêt et par conséquent, nous avons réfléchi à un moyen de protéger dans les meilleures conditions la partie électronique de la pompe. Nous avons cherché une housse protectrice stérile pour emballer la pompe lors des cycles de stérilisation, housse si possible transparente de façon à pouvoir utiliser la pompe sous l'isolateur sans la déballer. Notre réflexion nous a conduit à utiliser une housse stérile pour scialytique utilisée au bloc opératoire. Nous avons mis au point une procédure d'introduction pour répondre au mieux tant à la stérilisation qu'au respect des conditions aseptiques de manipulation.

Dans un premier temps nous procédons au nettoyage de la pompe à l'aide du détergent validé pour le nettoyage des isolateurs et hotte à flux laminaire (Isonentre® dilué dans l'eau). Après séchage, nous nettoyons à nouveau la pompe à l'aide de compresses et d'écouvillons imbibés d'acide peracétique (pour atteindre les zones anfractueuses).

Puis nous emballons la pompe dans une housse stérile (en provenance du bloc opératoire) sur la moitié de sa hauteur, que nous fixons à l'aide de champ stérile autocollant.



La pompe est ainsi prête à être insérée sous l'isolateur et à subir une stérilisation par l'acide peracétique. Mais toutes ces étapes de conditionnement et de stérilisation sont particulièrement longues et fastidieuses et reste un problème à résoudre pour optimiser le temps de fabrication.

Un autre problème soulevé lors de la fabrication des lots était que les flacons de 5 FU devaient être maintenus suspendus, tête en bas, pour être utilisés avec la pompe.

Enfin, pour les lots de seringues à 600 et 800 mg, nous avons constaté la présence d'un dépôt blanc sur les bouchons de certaines seringues. La solution de 5 FU à 50mg/ml est à saturation, ce qui explique le dépôt blanc après évaporation. Ce problème n'est pas observé avec les seringues de 100 mg pour lesquelles la vitesse de pompage est beaucoup plus faible. En effet, si la vitesse de pompage est trop élevée, le 5FU a tendance à arriver trop vite dans la seringue et du liquide reste alors entre la seringue et le connecteur, liquide qui, au contact de l'air précipite par évaporation et forme un dépôt blanc.

Le tableau XVII regroupe les problèmes à résoudre et les solutions qui y ont été apportées.

Tableau XVII : Relevé des problèmes rencontrés et des mesures correctrices apportées

Problèmes à résoudre	Solutions apportées
Protection de la pompe de l'action de l'acide peracétique lors des cycles de stérilisation	Essai d'emballage avec une housse pour scialytique (Sollicitation du bloc opératoire pour la fourniture d'échantillons pour essai)
Perte de temps lié à l'emballage de la pompe dans la housse stérile	Prise de contact avec un fournisseur susceptible de pouvoir fournir 1 housse de protection plus adaptée (solution non aboutie)
Porte flacon plastique instable (figure 11), composé de 2 porte-flacons plastiques imbriqués l'un dans l'autre. Nécessité de retrouver l'équilibre à chaque changement de flacon, perte de temps	Utilisation d'un filet porte-flacon plastique (figure 12)
Dépôts blancs observés sur les seringues à 600 et 800 mg	Diminution de la vitesse de pompage et modifications des procédures correspondantes



Figure 11 : Premier porte-flacon utilisé



Figure 12 : Filet porte-flacon

6.2. Difficultés liées au processus

La planification des DB est une étape primordiale dans la réalisation des séances de fabrication et un facteur limitant important car il faut tenir compte des congés et du niveau de l'activité quotidienne.

Au démarrage de la phase pilote, nous avons rencontré des réticences de la part des différents acteurs liés aux changements engendrés. Aussi a-t-il fallu au départ manager celles-ci en informant, motivant les équipes.

Le point critique de cette nouvelle technique est la durée de préparation d'une série de 60 seringues, pendant laquelle un pharmacien et deux préparateurs sont mobilisés uniquement pour cette activité. Même si, il faut le souligner, ce temps a été optimisé au cours des différentes séries de préparation puisqu'au départ une séance de remplissage de 60 seringues durait plus 3 heures contre 1h15 à 1h30 pour les dernières séries réalisées. Une des étapes limitantes est la purge de chaque seringue de l'air introduit lors du remplissage. L'alternative serait de ne pas purger l'air de chaque seringue, de ne le faire que toutes les dix seringues par exemple afin de vérifier la stabilité du calibrage de la pompe et de transférer cette étape à l'infirmière lors de l'administration. Cependant, nous générerions dans ce cas un risque de dispersion du cytotoxique par l'infirmière au moment de l'administration alors que cette étape est effectuée en toute sécurité, lors de la fabrication sous isolateur, barrière physique de protection du personnel.

6.3. Difficultés liées à la prescription

Au démarrage de l'étude pilote, les médecins ne pensaient pas systématiquement à arrondir les doses en DB. Le pharmacien, les contactait donc par téléphone afin de leur proposer une modification en DB. Cela a conduit à quelques retards de prescription.

Enfin, un point de difficulté lié au processus reste également non modifiable, il s'agit des patients pour lesquels la dose calculée est comprise dans la fenêtre entre deux intervalles de DB (annexe 8) pour lesquels le médecin souhaite avoir une dose non arrondie (antécédents médicamenteux du patient, toxicité ...).

7. Bilan et discussion

L'analyse des résultats de la phase pilote de fabrication des DB de 5 FU à l'Hôpital Bon Secours, est en faveur d'un bilan plutôt positif mais au prix d'un certain nombre de contraintes. Nous avons pu mettre en évidence que la réalisation de DB au sein d'une unité centralisée de préparations équipée d'un isolateur est tout à fait réalisable. Sa mise en œuvre est cependant lourde. Nous avons insisté sur les pré-requis nécessaires pour chaque molécule : vérification de la fertilité des milieux utilisés pour les contrôles de stérilité, durée de stabilité longue (environ 3 mois) des médicaments ciblés reposant sur une recherche bibliographique pertinente. Nous avons constaté que faire cohabiter une fabrication « semi-industrielle » impulsée par le concept des « dose-banding » et la préparation « artisanale » de doses magistrales était délicat. Les pertes de médicaments=liées aux contrôles à réaliser (environ 10% du nombre d'unités fabriquées) sont à prendre en compte et peuvent venir "atténuer" l'hypothèse de réduction du gaspillage, mise en avant dans les publications.

Au cours de cette phase pilote, nous avons pu démontrer que cette activité de préparations d'avance permet d'économiser du temps de préparation le jour de l'administration de la chimiothérapie à un patient, et de permettre à d'autres préparations de gagner un rang de stérilisation dans les sas et donc d'être réalisées plus vite. Cependant cela n'a pas permis pour l'instant une dispensation plus rapide de tout le traitement au service de soins, s'agissant d'une expérience isolée sur une seule molécule. Pour améliorer les délais de mise à disposition des traitements, il faudrait en effet, préparer des DB de toutes les molécules d'un même protocole. Par exemple, pour un protocole FEC (Fluorouracile, Epirubicine, Cyclophosphamide), on pourrait alors envisager, comme c'est déjà le cas dans certains centres hospitaliers étrangers (14, 22), de réaliser des lots en DB d'Epirubicine et de Cyclophosphamide en plus de celles de 5 FU. Les délais de mise à disposition d'un protocole FEC tendraient alors vers 0 puisque l'ensemble du traitement serait disponible dès la validation pharmaceutique.

La mise à disposition par la société Computer engineering dans le logiciel Chimio® d'un module DB permettant de gérer les préparations d'avance devrait faciliter la prescription, la gestion des stocks, la planification (détermination d'un stock minimal et d'un stock maximal), et surtout la validation pharmaceutique avec édition automatisée d'étiquettes au nom du patient.

L'extension de la démarche à d'autres molécules, au niveau de l'UPCC paraît difficilement envisageable à l'heure actuelle, tant pour des raisons de disponibilité pharmaceutique pour étudier les éventuelles molécules candidates aux DB que pour des raisons de circuit, de surface, d'équipements non disponibles.

Enfin, une étude comparative des coûts apparaît nécessaire.

Malgré tout, cette activité reste intéressante et mérite d'être approfondie tant du point de vue technique que de son optimisation en terme de débouchés. Le recours à des automates de préparation, qui pour des opérations répétitives, permettrait d'augmenter la capacité de production, de limiter le pourcentage de pertes, d'optimiser le temps de préparation, et être dissociée de l'activité quotidienne, est une piste possible d'approfondissement.

Face à l'évolution de la prise en charge des patients dans des délais de plus en plus courts, la fabrication au fil de l'eau des prescriptions s'avère de plus en plus délicate.

Aussi une opportunité est offerte aux pharmacies du CHR de Metz Thionville et de l'Hôpital Maillot de Briey d'étudier la répartition de différentes organisations de préparation entre les 3 pharmacies. L'hypothèse de centraliser la préparation de DB sur le site de Briey d'une part, et de sous-traiter les préparations de Briey à l'unité de préparation de Thionville d'autre part a été posée, et nous présentons les premières réflexions concernant ce projet.

IV. Etude d'un projet de centralisation de la production des DB à l'UCPC de Briey

1. Introduction

Depuis le printemps 2009, la Direction du CHR de Metz-Thionville assure la gérance de l'hôpital Maillot de Briey ainsi que des hôpitaux de l'est mosellan.

Afin d'optimiser les ressources au niveau des différentes PUI, les pharmaciens ont proposé dans le cadre du projet de pôle de la Pharmacie d'étudier une organisation tripartite qui permettrait d'améliorer le circuit des préparations, et notamment les préparations de chimiothérapies. Cette réorganisation pourrait alors se faire selon la figure 13.

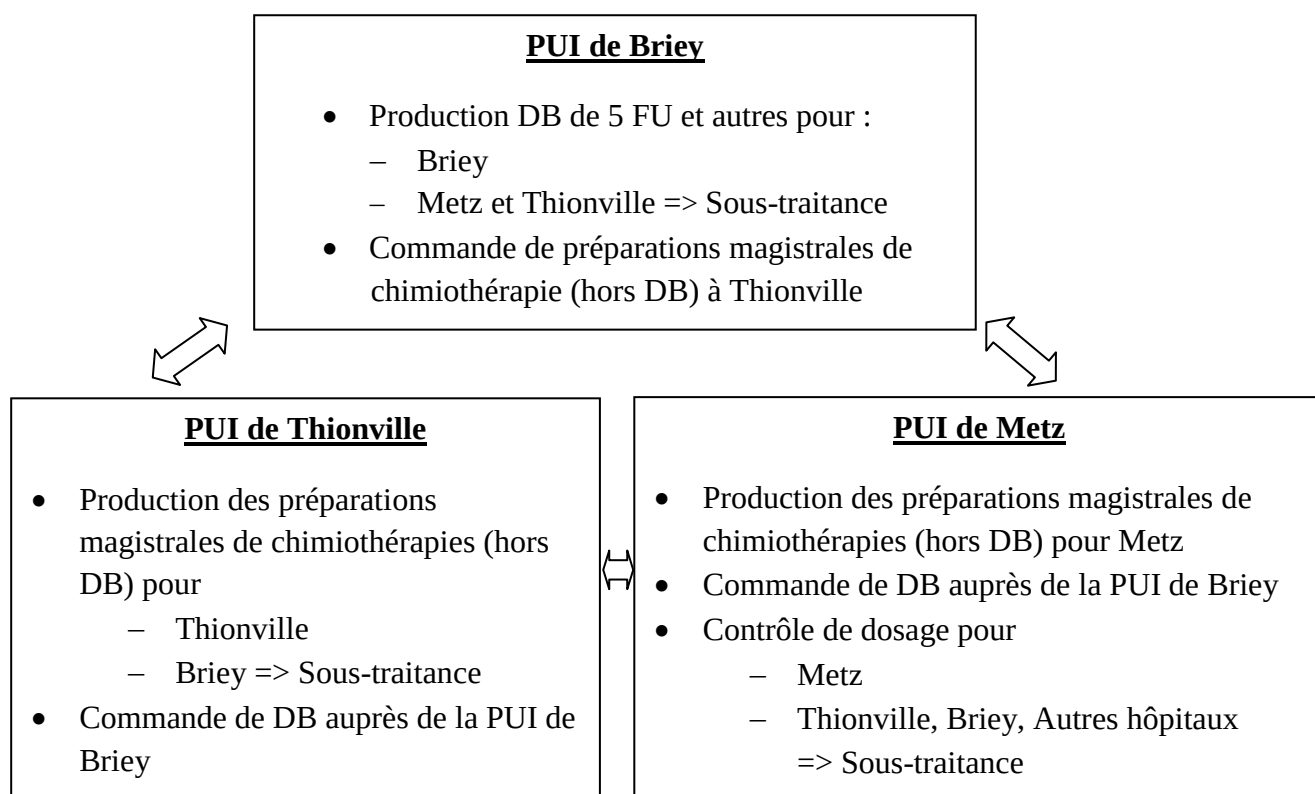


Figure 13 : Organisation tripartite des activités des PUI du CHR de Metz -Thionville

La PUI de Metz continuerait sa propre production de préparations magistrales de chimiothérapie et s'approvisionnerait auprès de la PUI de l'hôpital Maillot de Briey selon un circuit logistique à définir. Elle assurerait par ailleurs, en sous-traitance, les contrôles de dosages des préparations hospitalières *a priori* voire des préparations magistrales *a posteriori* pour les PUI de Briey et de Thionville.

La PUI de Briey assurerait la préparation des DB de médicaments anticancéreux (5 FU dans un premier temps, puis d'autres molécules), pour les PUI de Metz et Thionville et pour elle-même.

Enfin, **la PUI de Thionville** assurerait les productions de chimiothérapie, hors DB, pour elle-même et pour Briey.

Ce projet de réorganisation présente plusieurs avantages tant en terme d'organisation pharmaceutique que d'offre de soins. En effet, les bénéfices attendus pour les équipes pharmaceutiques seraient les suivants :

- Un redéploiement d'activités à effectif constant permettant un désengorgement des sites de production, notamment celui de la pharmacie UPCC de Metz.
- Une standardisation de l'ensemble des préparations sur les 3 sites de production dans le respect des référentiels Oncolor.
- Une optimisation de l'activité sur le site de Thionville.
- Une optimisation de la gestion du personnel sur Briey. La production anticipée des DB offre en effet la possibilité d'une planification des productions contrairement à la situation actuelle où une équipe continue à être requise chaque jour pour assurer les préparations quel qu'en soit le niveau d'activité. Ainsi le personnel serait alors plus disponible pour assurer d'autres activités voire en développer d'autres dans le cadre du Contrat de Bon Usage (CBU) (ex : montée en charge de la prescription voire de la dispensation nominative informatisée).
- Une mise à disposition plus rapide des autres préparations pour les services de soins des sites de Metz et Thionville (gain de temps de préparation (cycle de stérilisation et manipulation)
- Garantie de la qualité des préparations par contrôle analytique et essais de stérilité
- Souplesse d'évolution

Pour les services de soin, il en découlerait d'une part une mise à disposition de préparations prêtes à l'emploi et de haut niveau de qualité (identification du produit, essai de teneur, essai de stérilité...) permettant une sécurisation de préparations dites "à risques" et d'autre part une optimisation du flux des patients.

Au vu de ces éléments, nous allons maintenant expliquer quel sont les prérequis nécessaires à la mise en place de l'activité de préparations standardisées d'anticancéreux à Briey. Pour cela nous étudierons dans un premier temps, les aspects réglementaires liés aux préparations hospitalières et aux conditions de sous-traitance. Puis nous effectuerons une simulation d'organisation du processus de sous-traitance de l'activité de DB à la PUI de Briey.

2. Autorisation et déclaration des préparations hospitalières de médicaments anticancéreux à dose standardisées

Pour pouvoir effectuer des préparations hospitalières, la PUI doit dans un premier temps disposer d'une autorisation spécifique délivrée par l'ARH (20). Une fois celle-ci obtenue, la PUI devra déclarer les préparations hospitalières à l'Afssaps (23).

2.1.Circuit de demande d'autorisation des préparations hospitalières

La demande d'autorisation est demandée par le représentant légal de l'établissement (personne morale) ou le titulaire de l'autorisation d'exploiter l'établissement (personne physique). Elle doit être adressée par lettre recommandée avec demande d'avis de réception, à l'autorité administrative compétente qui est le directeur de l'ARH pour les établissements de santé. Ce dernier prendra sa décision après avis du directeur régional des affaires sanitaires et sociales qui mandate pour cela les pharmaciens inspecteurs de santé publique et après avis de la section H de l'Ordre des pharmaciens ou de la section E s'il s'agit d'établissements des DOM-TOM.

"Les dossiers de demande d'autorisation sont adressés à l'Ordre par l'autorité compétente. L'Ordre doit donner son avis dans un délai de 3 mois à compter de la date de signature de l'accusé de réception du dossier par l'Ordre. Après examen de l'exhaustivité des pièces du dossier par le secrétariat de la section, celui-ci est transmis à un conseiller afin qu'il puisse l'analyser et donner un avis".

En règle générale, le conseiller contacte le pharmacien chargé de la gérance de la PUI demandant l'autorisation, et/ ou le pharmacien responsable de l'activité, afin de mieux appréhender les moyens (personnel, locaux, matériel...) dont dispose la PUI pour ses diverses

activités."Il est souvent amené à se déplacer afin de donner un avis plus éclairé, notamment dans les situations qui le nécessitent.

Le conseiller prend régulièrement l'attache du pharmacien inspecteur de santé publique, en charge du dossier afin de confronter leurs analyses.

Après examen au cours d'une réunion du conseil central de la section H, un avis est transmis à l'autorité compétente. Cet avis est soit favorable, soit favorable avec recommandations, soit défavorable avec motivations" (24).

Ce circuit peut être résumé selon la figure 14.

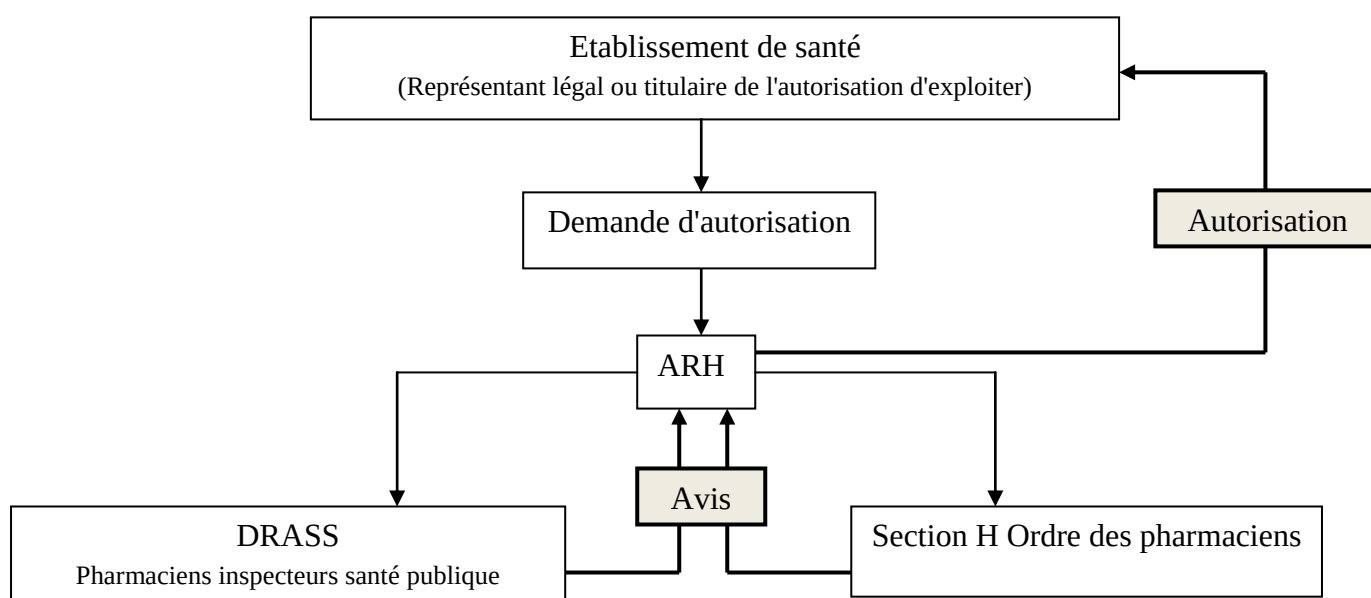


Figure 14 : Circuit de demande d'autorisation des préparations hospitalières

2.2.Dossier de demande d'autorisation

La demande d'autorisation est évaluée selon un référentiel élaboré par la section H de l'Ordre des pharmaciens. Ce référentiel est conforme à la réglementation actuelle et reprend par conséquent toutes les informations contenues à la fois dans le CSP, dans les BPP, et dans les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalières (BPPH). "Ce référentiel d'évaluation permet au rapporteur d'être exhaustif quant aux éléments d'évaluation de l'organisation, du fonctionnement, et des ressources humaines et matérielles des pharmacies" (24).

Le dossier de demande doit contenir tous les éléments de ces 3 sources réglementaires relatifs aux points suivants :

- Gestion de la qualité
- Organisation-activités
- Personnel
- Locaux
- Equipements

Pour monter le dossier de demande d'autorisation, il faudra alors se référer au référentiel d'évaluation des PUI, qui explique pour chacun des domaines cités précédemment les éléments d'évaluation et les références réglementaires s'y rapportant (tableau XVIII). Par conséquent lorsqu'on écrit le dossier de demande, il faut pour chaque point, se rapporter et se mettre en conformité avec les références réglementaires citées.

Tableau XVIII : Exemple de la gestion de la qualité : Eléments d'évaluations et références correspondantes

Eléments d'évaluation	Références
Système qualité présent Responsable du système qualité désigné	BPPH Chapitre 1.§ 1.1.2. BPP Chapitre 3
Système documentaire maîtrisé pour toutes les activités de préparation, de conditionnement et de contrôle	Art L.5126-5 CSP BPPPH Chapitre 1.§1.3. BPP Chapitre 3.§3.3, 3.4, 3.5.et annexe A
Etude de faisabilité pour toutes préparations nouvelles	BPP Chapitre 3. §3.1.2.1 et 3.4.1.
Constitution de dossiers de lot	BPP Chapitre 3. §3.4.3. Annexe A. A.9
Maitrises des non conformités (anomalies, retours, réclamations et rappels de lots)	BPPH Chapitre 1.§1.4. BPP chapitre 4.

2.3.Déclaration des préparations hospitalières à l'Afssaps

2.3.1. Quoi déclarer et quand ?

Depuis le 24 novembre 2004, date de publication au journal officiel de l'arrêté du 29 décembre 2003, fixant le contenu du dossier de déclaration des préparations hospitalières prévues à l'article L. 5121-1 (2°) du CSP, les pharmaciens assurant la gérance des PUI ont l'obligation de déclarer à l'Afssaps, les préparations hospitalières qu'ils réalisent depuis le 24 janvier 2004.

La cellule "préparations hospitalières" de la Direction de l'Evaluation des Médicaments et des Produits Biologiques (DEMEB) de l'Afssaps, a élaboré en mai 2004, un guide relatif à la déclaration des préparations hospitalières (25).

La déclaration des préparations hospitalières se fait par télédéclaration directement dans une base de données dédiée, sur le site de l'Afssaps.

Ne sont à déclarer que les préparations telles que définies dans l'article L.5121-1-2 du CSP c'est-à-dire celles définies comme *" tout médicament, à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L.5121-5, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée dans une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé, ou dans l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé autorisé en application de l'article L.5124-9 "*.

"Les opérations de déconditionnement de spécialités pharmaceutiques de leur conditionnement d'origine et leur "reconditionnement" dans un autre emballage, dès lors que la composition et la forme galénique ne sont pas modifiées, ne sont pas soumises à déclaration (ex : reconditionnement individuel en vue d'une dispensation, reconditionnement en monodoses, d'une spécialité présentée en multidoses)" (25).

Chaque nouvelle préparation hospitalière réalisée doit être déclarée dans un délai d'un mois suivant sa fabrication." *On entend par nouvelle préparation toute préparation présentant une nouvelle substance active, une nouvelle association de substances actives, un nouvel excipient*

(sous réserve qu'il ne soit pas inscrit à la pharmacopée), un nouvel adjuvant de préparation (à condition qu'il soit d'origine biologique) ou une nouvelle forme pharmaceutique, différents de ceux initialement déclarés. Il en est de même d'un nouveau dosage d'une préparation hospitalière déjà déclarée. Lorsque l'origine de la substance active est modifiée (nouveau fabricant ou origine biologique alors que précédemment synthétique), la substance active est considérée comme nouvelle et doit alors faire l'objet d'une nouvelle déclaration "(25).

Une préparation hospitalière ne doit être déclarée qu'une seule fois et non à chaque fabrication d'un nouveau lot.

Tous les 2 ans, le pharmacien devra effectuer, par ailleurs, un bilan qualitatif et quantitatif de toutes les préparations hospitalières réalisées ou arrêtées pendant la période considérée. Ces bilans devront également être adressés à l'Afssaps.

2.3.2. Comment déclarer ?

La déclaration des préparations hospitalières ainsi que le bilan périodique se font par télédéclaration sur le site Internet de l'Afssaps : www.afssaps.sante.fr.

Si celle-ci n'est pas possible, les déclarations et bilan peuvent se faire par courrier (en suivant des modèles de dossier pré établi dans l'arrêté du 29 décembre 2003) adressés à la cellule préparation hospitalière de la DEMEB.

L'accès à la base de données étant sécurisé, la PUI doit préalablement s'inscrire, pour obtenir un identifiant et un mot de passe. Une fois ceux-ci obtenues la PUI pourra alors effectuer ses télédéclarations dans la base de données correspondante.

Afin de faciliter la télédéclaration, l'Afssaps a élaboré un "manuel d'utilisation de l'application de télédéclaration des préparations hospitalières " (Annexe 23) Ce manuel, composé d'explications et de captures d'écran, permet d'expliquer aux déclarants comment naviguer dans la base de données pour s'inscrire et obtenir son identifiant dans un premier temps, puis pour effectuer ses déclaration de nouvelles préparations hospitalières et ses bilans périodiques.

Pour une **déclaration de préparations hospitalières**, il faudra renseigner les éléments suivants:

- Identification du déclarant
- Renseignements généraux relatifs à la préparation :
 - Dénomination de la préparation
 - Forme pharmaceutique
 - Dénomination de la ou les substances actives
 - Dosages en substances actives
 - Indication(s) thérapeutique(s) et justification(s) de l'utilisation
- Données pharmaceutiques :
 - Dénomination de la matière première
 - Quantité de substance active par unité de prise, ou concentration pour les formes multidoses
 - Existence d'une monographie de la Pharmacopée
 - Indication de la conformité à une monographie de la Pharmacopée
 - Origine biologique
 - Provenance de la matière première
- Nombre d'unités produites pendant la période considérée

Pour ce qui est du **bilan périodique**, il faudra renseigner d'une part les préparations réalisées et d'autre part celles arrêtées pendant la période considérée.

Pour les préparations réalisées, le bilan se présente sous la forme d'une liste indiquant pour chacune des préparations :

- sa dénomination éventuelle
- sa composition qualitative et quantitative en substance active
- sa forme pharmaceutique
- le nombre d'unités préparées pendant la période considérée ainsi que le nombre estimé de patients traités

"Si le déclarant procède par télédéclaration, la liste des préparations hospitalières effectuées et préalablement déclarées sera automatiquement restituée sur l'écran. Le déclarant ne devra y ajouter que le nombre d'unités préparées pendant la période considérée et le nombre estimé de patients traités" (25).

Pour les préparations hospitalières ayant préalablement été déclarées et qui ont cessé d'être préparées, il faudra préciser le motif de cessation et dire s'il est définitif ou transitoire pendant la période considérée. *"Si le déclarant procède par télédéclaration, la liste des préparations hospitalières cessées et préalablement déclarées sera automatiquement restituée sur l'écran. Le déclarant ne devra y ajouter que le motif de cessation" (25).*

3. Sous-traitance des préparations hospitalières de médicaments anticancéreux à doses standardisées

La sous-traitance entre PUI est régie par les textes réglementaires suivants :

- l'article R. 5126- 8 du Code de la Sante Publique qui définit les missions des PUI
- l'article R. 5126-10 du Code de la Sante Publique qui établit les dérogations possibles de l'article R. 516-8 du Code de la Sante Publique
- la décision du 5 novembre 2007 relative aux Bonnes Pratiques de Préparations
- les Bonnes Pratiques de Préparation de décembre 2007 dont le chapitre 5 est consacré aux conditions de sous-traitance des préparations, des contrôles et du transport.

Comme pour la réalisation des préparations hospitalières, la sous-traitance est soumise à une autorisation préalable qui est détaillée dans le paragraphe suivant.

3.1.Circuit de demande d'autorisation de sous-traitance

L'autorisation de sous-traitance est demandée par l'établissement prestataire de service, qui établit un dossier de demande composé de la convention de sous-traitance élaborée et signée par les directeurs et les pharmaciens des établissements de santé concernés par la sous-traitance. Ce dossier doit également préciser les moyens dont dispose la PUI prestataire pour

assurer cette activité, ainsi que les moyens dont dispose la PUI associée pour assurer les responsabilités prévues dans la convention.

Le dossier est ensuite déposé auprès de la DDASS dont dépend la PUI prestataire.

L'instruction est menée par l'Inspection Générale de la Pharmacie sur dossier, complété ou non d'une enquête sur le terrain.

L'inspection générale de la pharmacie rédige ensuite un avis simple (avec si nécessaire rapport contradictoire préalable) dans un délai de 4 mois. Passé ce délai, l'absence de réponse de l'Agence régionale de l'hospitalisation vaut autorisation tacite.

L'autorisation est donnée par le directeur de l'ARH, et précise la durée de la convention qui ne peut excéder 5 ans (26).

3.2.Convention de sous-traitance

La convention de sous-traitance est élaborée par les directeurs avec la participation des pharmaciens. Elle contient les éléments suivants :

1. Objet de la convention
2. Délai de validité de la convention et renouvellement
3. Organisation générale
4. Assurance qualité
5. Responsabilités
6. Modalités pratiques : description détaillée des prestations effectuées par chaque partie
7. Facturation

Cette convention est complétée par des annexes qui précisent notamment :

Pour les préparations réalisées : les formes pharmaceutiques réalisées par le sous-traitant, les délais de réalisation incluant éventuellement la libération des lots, l'identification de l'établissement effectuant la libération des lots, les conditions et délais de conservation.

Pour les contrôles réalisés : les délais de réalisation, l'émission d'un certificat d'analyse daté et signé du responsable, à l'en-tête de l'établissement réalisant les contrôles.

Pour les modalités de transport : délai maximal d'acheminement, conditions particulières et délais de conservation, nom et adresse du prestataire réalisant le transport (1). Ces annexes sont complétées par les procédures et documents d'enregistrement correspondants.

4. Simulation du processus d'organisation de la sous-traitance

La simulation du processus d'organisation de la sous-traitance ne peut se faire sans préciser qu'actuellement, l'unité de préparation de la PUI de l'hôpital Maillot de Briey, construite en 1994, n'est plus aux normes environnementales requises par les BPP de 2007.

Ceci implique nécessairement la programmation de travaux de remise aux normes rapidement, sinon, la PUI perdra son autorisation de faire des préparations. Or ces travaux représentent un coût non négligeable pour une activité actuelle réduite. Par conséquent, la question de la pertinence de la réalisation de ces travaux est posée. Aussi la centralisation de l'activité de DB, développée dans un cadre de sous-traitance a relancé la question de ces travaux pour la PUI de Briey à l'étude actuellement au sein de la fédération des pharmacies entre le CHR et Briey.

Ainsi, la sous-traitance des préparations hospitalières de médicaments anticancéreux à doses standardisées va s'organiser autour de processus principaux correspondants à l'activité de sous-traitance en elle-même autour desquels graviteront des processus de soutien indispensables au fonctionnement de cette activité. Ces processus peuvent résumés de la façon suivante : figure 15, sur laquelle les processus de soutien apparaissent en bleu.

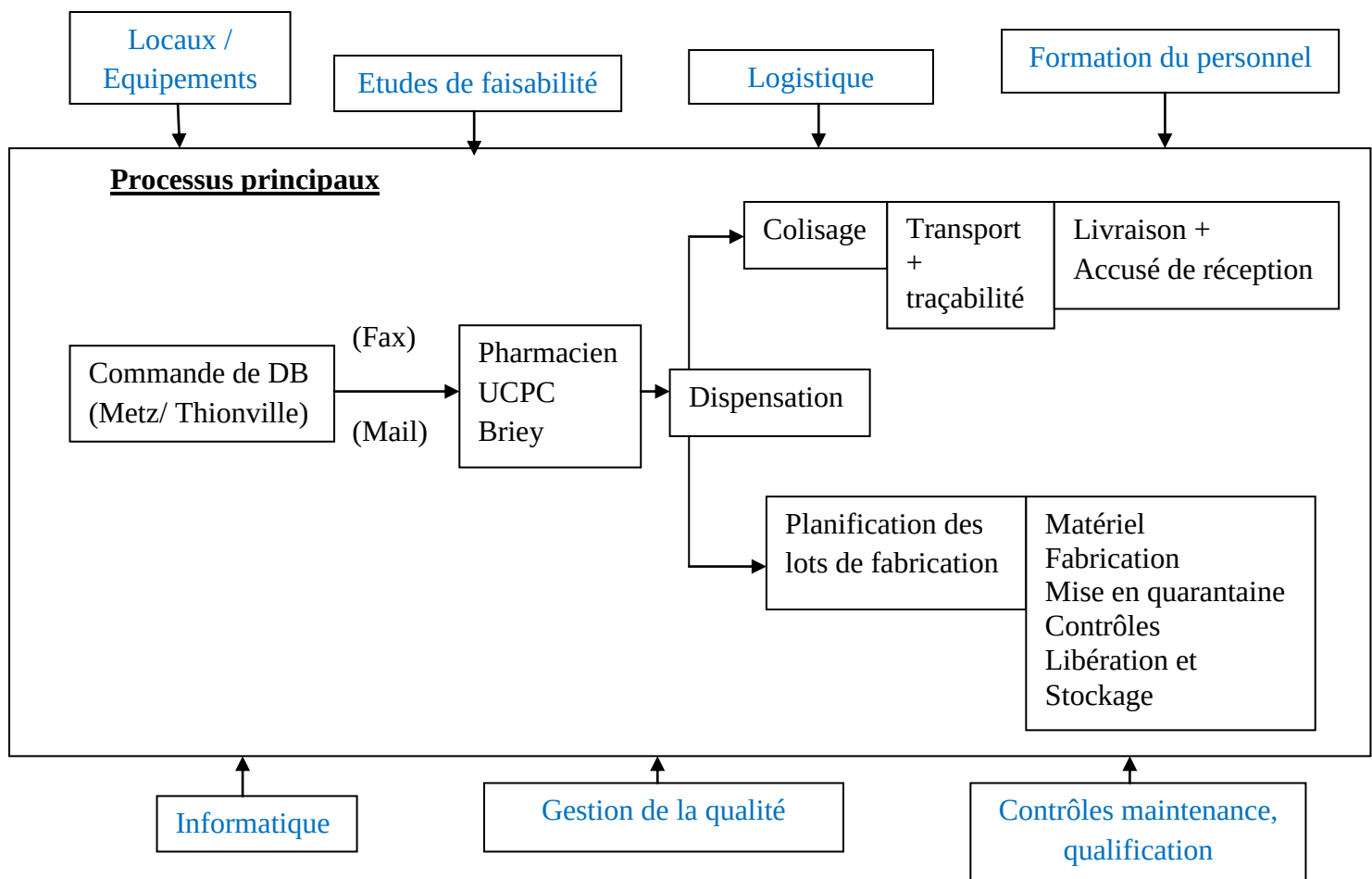


Figure 15 : Simulation du processus d'organisation de la sous-traitance

La commande des DB doit se faire soit par fax soit par mail de façon à pouvoir assurer sa traçabilité.

Selon les protocoles concernés, le nombre de patients, et la stabilité des molécules, il faudra prévoir une périodicité de commande adéquate. Pour le 5 FU, on pourra par exemple prévoir de commander tous les mois ou deux fois par mois. Par ailleurs, chaque PUI devra prévoir d'anticiper ses commandes par détermination d'un stock minimum déclencheur d'une nouvelle commande.

La commande est ensuite prise en compte par le pharmacien responsable de l'activité à Briey, qui enclenche alors deux processus. D'une part le processus de dispensation, incluant le colisage des DB commandées, le transport, et leur livraison à l'hôpital demandeur et d'autre part la planification de la fabrication des nouveaux lots de DB. En effet, le deuxième

processus dépend du premier cas. Il doit toujours y avoir un certain nombre de DB disponibles à la dispensation à la pharmacie de Briey, de façon à pouvoir répondre aux commandes rapidement. Le pharmacien de Briey devra prendre en compte les délais de quarantaine imposés par les contrôles effectués sur les DB (teneur, stérilité, test du "média fill") pour déterminer un stock minimal enclenchant la fabrication de nouveau lot. Ces 2 processus dépendent particulièrement du processus de logistique détaillé ultérieurement.

4.1. Les locaux

4.1.1. Généralités

Pour répondre aux exigences réglementaires imposées par les BBP, les locaux doivent :

- Etre suffisants, ergonomique et adaptés pour pouvoir assurer les activités de préparations, contrôle, quarantaine, échantillonnage, stockage et archivage.
- Etre sécurisé et disposer d'un accès contrôlé
- Disposer de sols, plafonds, cloisons faciles à nettoyer et désinfecter, et de plans de travail lisses, sans fissures imperméables et facilement nettoyables.
- Etre entretenus régulièrement
- Avoir une température et une hygrométrie contrôlées
- Disposer d'un système d'alarme relié à un poste central de surveillance
- Etre en conformité de classe de Zone d'atmosphère contrôlée (ZAC) en fonction du type de préparation réalisée, avec des différences de pression entre les différents locaux.

Les ZAC sont caractérisées par la maîtrise des qualités microbiologiques et particulières de l'environnement. Elles sont classées selon leur niveau de contamination. Chaque opération de préparation requiert un niveau approprié de classification adaptée

On distingue 4 classes de ZAC pour la préparation des médicaments stériles, chacune étant définie par des caractéristiques particulières, c'est-à-dire un nombre maximal de particules de taille définie (0,5µm ou 5µm) autorisées par m³. Pour ces 4 classes, il faut distinguer 2 cas :

Le cas dit "au repos", c'est-à-dire en l'absence de personnel, à l'arrêt de la fabrication après un temps d'épuration dépendant des caractéristiques de l'installation.

Le cas dit "en activité", c'est-à-dire lorsque les installations fonctionnent selon le mode opératoire défini et en fonction du nombre de personnes prévu.

Les caractéristiques particulières pour les 4 classes de ZAC sont résumées dans le tableau XIX (1).

Tableau XIX : Caractéristiques particulières des différentes ZAC

	Au repos		En activité	
Classe	Nombre maximal autorisé de particules par m ³ de taille égale ou supérieur à			
	0,5µm	5µm	0,5µm	5µm
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	2 9000
D	3 520 000	2 9000	Non défini	Non défini

"En activité, il peut être admis qu'il n'est pas toujours possible de démontrer la conformité au niveau requis de contamination particulière, lors de la manipulation de composants stériles générant des particules ou des gouttelettes"(1).

4.1.2. Locaux dont dispose l'UCPC de Briey à ce jour

L'UCPC de Briey dispose actuellement d'un isolateur de stockage, ZAC de classe A ou ISO 5 qui procure un environnement stérile pour la préparation. Cependant les locaux dans lesquels l'isolateur est installé ne répondent pas aux exigences d'une ZAC de classe D ou ISO 8, il n'y a pas de traitement d'air, ni de sas, ni de zone de stockage. L'accès aux locaux n'est pas

sécurisé, il n'y a pas de différence de pression entre les locaux pour diminuer le risque de contamination microbiologique et particulaire. Les sols, les plafonds et les cloisons ne sont pas lisses, présentent de nombreux aspérités (plinthes en carrelage par exemple) et ne sont pas adaptés pour un nettoyage facile.

La taille des locaux est adaptée à l'activité de l'UCPC de Briey, on y distingue une zone de stockage, une zone d'archivage et une zone de travail (figure 16).

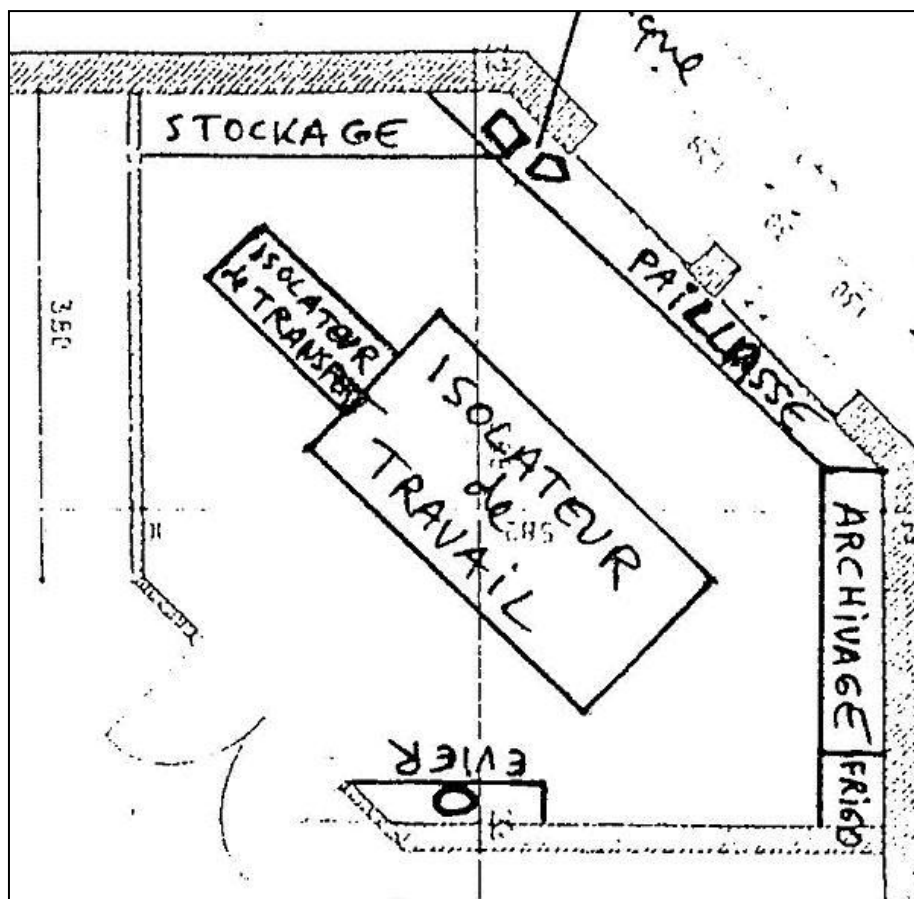


Figure 16 : UCPC actuelle de l'hôpital Maillot de Briey

Actuellement, les locaux sont entretenus régulièrement : les sols et surfaces de travail sont nettoyés tous les jours, les fenêtres, les murs et le mobilier sont quant à eux nettoyés une fois par mois.

4.1.3. Travaux à prévoir

D'après les BPP de 2007, nous avons repris quelques points incontournables à faire figurer dans le cahier des charges des travaux à prévoir à la PUI de Briey.

L'isolateur (ZAC de classe A) dont dispose déjà l'UCPC de Briey, devra être intégré dans une ZAC de classe D de façon à créer une gradation de la qualité particulière et microbiologique entre les différents locaux.

Ceux-ci devront être placés en pressions positive ou négative ou à pression atmosphérique de telle sorte que le *"schéma aéraulique n'augmente pas le risque de contamination"* par rapport à l'environnement extérieur. *"Les écarts de pression entre locaux adjacents relevant de classes différentes sont de 10 à 15 Pascals et sont surveillés. Les zones entre lesquelles il est important de maintenir une différence de pression sont équipées d'un indicateur de gradient de pression et ce gradient de pression est régulièrement relevé ou consigné de toute autre manière et si possible relié à un système d'alarme"* relié à un poste central de surveillance.

Les ZAC sont maintenues à un niveau de propreté approprié et sont alimentés en air filtré sur des filtres d'efficacité correspondant au niveau de propreté requis. Pour atteindre la classe D, le nombre de renouvellements d'air est adapté à la taille du local ainsi qu'aux équipements et effectifs qui y sont présents. Le système de traitement d'air est muni de filtres appropriés, et conçu pour que la totalité des effluents gazeux soient rejetés à l'extérieur de la pièce à distance de présence humaine et doivent protéger les opérateurs et l'environnement.

Tout dysfonctionnement du système de traitement d'air est détecté et signalé par une alarme relié à un poste central de surveillance.

Une surveillance en routine des ZAC est effectuée et comprend des essais de laminarité (le cas échéant), de vitesse, de débit et d'intégrité des filtres" (1).

L'UCPC de Briey devra être assez grande pour assurer toutes les activités de préparation, contrôles, dispensation des DB. Pour cela, il faudra délimiter plusieurs zones à savoir :

- La zone de classe D, dans laquelle il faudra délimiter les zones suivantes :
 - zone de documentation et d'archivage

- zone de stockage des matières premières et articles de conditionnement
 - zone de quarantaine des DB fabriquées
 - zone de préparation proprement dite (isolateur, classe A)
 - zone d'échantillothèque
- La zone de stockage accueillant d'une part les DB libérées et d'autre part les retours de lots (2 zones distinctes bien séparées)
- La zone intermédiaire accueillant :
- Les vestiaires du personnel (*conçus et utilisés comme des sas en vue de fractionner physiquement les différentes phases de l'habillage et de diminuer ainsi la contamination microbienne et particulière des vêtements protecteurs (1)''*).
 - La zone de réception / expédition des commandes
 - La zone pour les contrôles microbiologiques

Schématiquement la future UCPC de Briey pourrait ressembler à la figure suivante (figure 17)

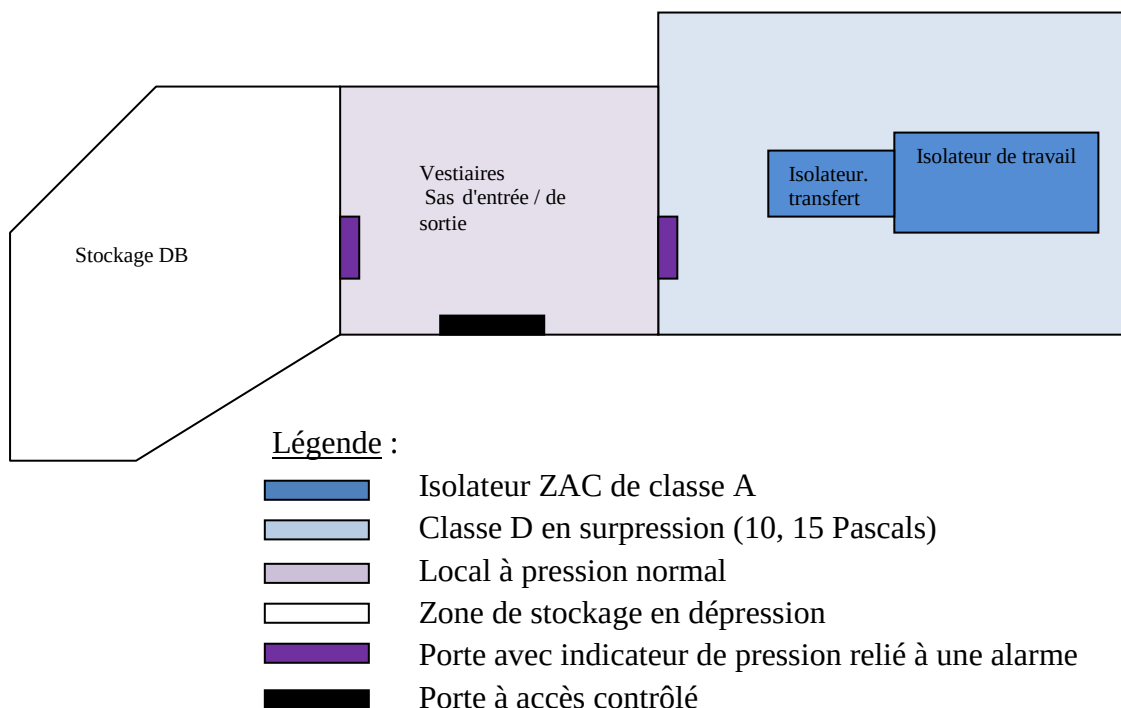


Figure 17: Schéma simplifié de la future UCPC de Briey

L'accès à l'UCPC devra être limité, sécurisé, et contrôlé.

La température et l'hygrométrie de l'UCPC devront être mesurées et contrôlées.

Afin de limiter le risque de contamination microbiologique et particulière de la ZAC, il faudra utiliser des matériaux faciles à nettoyer et à désinfecter. Pour ce faire les sols, murs, plafonds et autres surfaces lisses (plan de travail par exemple) devront être imperméables, sans fissures, sans recoins ni orifices de façon à diminuer l'accumulation de micro organismes ou de particules.

De plus, il faudra effectuer des nettoyages quotidiens de la ZAC avec des détergents/désinfectants adaptés et par un technicien qualifié pour le nettoyage de ces zones spécifiques.

4.2.Equipements

4.2.1. Généralités

L'activité de DB en sous-traitance nécessite d'avoir recours à des équipements pour la préparation proprement dite et pour les contrôles. Dans tous les cas, il faudra choisir des équipements adaptés à leur usage.

Chacun des équipements doit être qualifié, contrôlé, et des opérations de maintenance doivent être planifiées en accord avec le pharmacien responsable qui sera destinataire de tous les rapports et certificats de qualification.

4.2.2. Equipements déjà disponibles à l'UCPC de BRIEY

L'UCPC de Briey dispose d'un isolateur (ZAC de classe A) de marque LA CALHENE, acquis en 2004 et mis en activité en 2005.

Un isolateur est un *"équipement clos qui n'échange pas d'air non filtré ou de contaminants avec l'environnement adjacent et dont la stérilité est à assurer à l'intérieur."* Il est particulièrement adapté pour la préparation des cytotoxiques puisqu'il constitue une *"barrière physique étanche entre la préparation, le manipulateur et l'environnement. Les isolateurs peuvent être constitués d'une paroi souple ou rigide dont le maintien de l'intégrité (étanchéité, absences de fuites) est régulièrement vérifié. L'isolateur est équipé d'un système de ventilation autonome, pourvu en amont et en aval de filtres HEPA. Le système de ventilation permet de*

placer l'isolateur en surpression ou en dépression avec un différentiel de pression correspondant aux recommandations du fabricant" (1).

L'isolateur de Briey est un isolateur de stockage 2 postes (possibilité de manipuler à 2 personnes en même temps) avec isolateur de transfert, à paroi rigide, en surpression. L'intérêt de ce type d'isolateur est de pouvoir stériliser une quantité importante de matériel et produits en même temps (sans passer par des sas de stérilisation comme c'est le cas à l'UPCC de Metz). Le cycle de stérilisation dure 1h30 auquel il faut ajouter 1h30 de rinçage, et peut être programmé le soir, pour une disponibilité des produits le matin à l'arrivée des préparateurs et du pharmacien.

L'UCPC dispose également de quelques armoires de rangement, de paillasses et d'un réfrigérateur pour la conservation des produits.

4.2.2.1. Equipements à acquérir

4.2.2.1.1. Pompe

Au démarrage, sur la base de l'étude pilote, l'hôpital Maillot de Briey devra se procurer une pompe répartitrice de type Baxa Repeater, pour réaliser les DB de 5 FU voire d'autres molécules en seringues.

Puis en fonction de l'activité et des éventuelles autres molécules choisies les pharmaciens pourront réfléchir à une possible évolution vers d'autres équipements permettant d'automatiser les manipulations.

On peut citer notamment les appareils de la société Medical Dispensing System (27), ou une autre référence de la société Baxa : l'appareil Rapid-fill TM (28), permettant le remplissage automatiques de 100 seringues en 8 min, L'inconvénient de cet appareil est qu'il est limité à l'utilisation de seringues de la marque Baxa et au remplissage de petit volume (1 à 10 ml).

4.2.2.1.2. Mobilier

Afin de stocker les DB nécessitant une conservation entre +2 et + 8 °C, des équipements de type réfrigérateurs devront être mis en balance avec la construction d'une chambre froide. En

effet la réfrigération concerne les matières premières, la zone de quarantaine, l'échantillothèque et la zone disponible à la dispensation. Le recours à une chambre froide, dans laquelle il suffirait de délimiter les différentes zones citées précédemment peut être intéressant à étudier.

Par ailleurs, pour les produits à température ambiante il faudra prévoir des armoires de rangements, adaptées pour le stockage, la zone de quarantaine et l'échantillothèque.

Des paillasses de préparations, des chariots, et autres matériels nécessaires à l'activité de DB, du mobilier pour les zones de stockage, d'archivage et pour les vestiaires seront également à prendre en compte dans l'estimation des besoins

4.3. Contrôles, qualification, maintenance

Les locaux et équipements doivent faire l'objet de contrôles et de maintenance régulière. Actuellement, les contrôles microbiologiques de l'environnement de travail sont réalisés les jours de fabrication. Deux types de prélèvements sont faits sous l'isolateur. D'une part des prélèvements de surfaces par écouvillonnage humide, et d'autre par un prélèvement d'air réalisé à l'aide d'une gélose composé d'un inhibiteur d'acide peracétique laissé en contact avec l'air de l'isolateur tout au long de la production.

Pour l'activité de préparations hospitalières, les contrôles microbiologiques de l'environnement de travail devront être revus : remplacer par exemple le prélèvement d'air effectué à l'aide de la gélose composée d'inhibiteur d'acide peracétique par un prélèvement par aspiration/impaction à l'aide d'un biocollecteur. Les prélèvements de surface réalisés par écouvillonnages humides sous l'isolateur devront être complétés par des prélèvements de surface réalisés dans la ZAC de classe D à l'aide de géloses Count Tact.

Tous ces prélèvements seront à réaliser en classe D et en classe A, quotidiennement selon un planning de zones à définir (c'est-à-dire à différents endroits selon les jours de façon à couvrir toutes les zones de façon hebdomadaire).

Pour réaliser ces contrôles un achat des appareils de prélèvements et des consommables sera planifié.

Le tableau XXI répertorie le matériel à se procurer. Les consommables sont les références déjà achetées par le CHR pour la pharmacie UPCC. Il suffirait alors simplement de commander les consommables en plus grande quantité et de les répartir sur les différents PUI du CHR.

Tableau XX : Matériel à utiliser pour les différents types de prélèvements microbiologiques

Type de prélèvement	Matériel	
	« Appareil »	Consommables
Air par aspiration/impaction	MAS 100 Merck 	<u>Classe A</u> : Gélose radiostérilisée air/ ISO Triple emballage réf 46027 / Biorad <u>Classe D</u> : Gélose 90 mm air/pièce / réf 43011/ Biomérieux
Surface classe D	Applicateur count-tact/ réf 96300/ Biomérieux 	Gélose COUNT TACT GTS/TSA 55 mm compatible avec applicateur / réf 43582/ Biomérieux
Surface classe A		Bouillon trypticase Soja TSB-T 9ml/ réf 42100/ Biomérieux + Culturettes écouvillons/ réf TS 0006A COPAN/ OXOID

Parallèlement à ces matériels, l'achat d'une étuve permettant l'incubation à $32,5 \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ directement au niveau de l'unité des prélèvements microbiologiques et des tubes de l'essai de stérilité réalisé sur les différents lots de préparation devra être étudié.

Pour les échantillons devant être conservés à $22,5 \pm 2,5^{\circ}\text{C}$, il ne sera pas nécessaire d'acheter une autre étuve. En effet, la ZAC, étant un endroit dont la température est maîtrisée, ils seront simplement conservés à température ambiante, à l'abri de la lumière, dans des casiers identifiés.

4.4.Logistique

4.4.1. Généralités

La logistique deviendra une activité capitale de la gestion des DB en sous-traitance puisqu'il s'agit de faire fonctionner ensemble des unités indépendantes et de les coordonner.

La logistique concerne les éléments suivants :

- Processus de commandes, d'approvisionnement et de réception des médicaments (5FU et autres), consommables (tubulure de la pompe, matériel nécessaires aux contrôles...) et dispositifs médicaux (seringues)
- Planification des séances de préparation (fréquence, quantités préparées, personnel nécessaire : 1 pharmacien, 2 préparateurs)
- Modalités de commande, de transport et de réception des DB (colisage, transport, traçabilité)

4.4.2. Eléments à mettre en place

Au préalable à la mise en place des circuits logistiques, il sera nécessaire de dresser un état précis de l'existant, et d'étudier la possibilité de son exploitation pour l'activité de DB.

L'étude portera sur les processus d'approvisionnement des matériels pour l'activité de DB.

La planification des lots de préparation se fera en fonction des commandes prévues, et des stocks restants, en tenant compte à la fois des délais imposés par les contrôles réalisés sur les lots de fabrication et des plannings de personnels disponibles.

Par ailleurs, il faudra particulièrement prêter attention aux modalités de commande-expédition-réception des DB, qui devront être clairement établies de façon à pouvoir assurer une traçabilité parfaite des DB.

Pour cela, dans le cadre de mon travail de thèse j'ai rédigé une ébauche de la procédure de commande-expédition-livraison ainsi que la fiche de liaison correspondante (Annexe 24). Celle-ci précise :

- Comment effectuer une commande de DB auprès de l'hôpital Maillot de Briey
- Comment expédier une commande de DB aux hôpitaux clients
- Comment bien réceptionner une commande de DB

Un document de traçabilité, en triplicata, comportant trois parties permettra de suivre l'évolution du circuit de la commande à la livraison en passant par la dispensation des unités commandées.

Pour le transport des DB, il faudra prévoir d'acheter d'une part des caisses ou des cartons de dispensation adaptés au transport des produits cytotoxiques et d'autre part des témoins de températures pour les DB à conserver entre +2 et +8°C.

L'analyse de l'existant aura mis en évidence si des navettes existent déjà entre les établissements ou s'il faudra recourir à une navette spécifique dont la faisabilité sera étudiée et chiffrée avec la Direction de l'établissement.

4.5.Informatique

Les mouvements de stocks des DB ainsi que la planification des lots de fabrication devront faire l'objet d'un suivi spécifique sur informatique, soit sous forme d'un tableur Excel partagé entre les 3 PUI et rempli manuellement (modèle en Annexe 25), soit d'un module adapté au logiciel de prescription/préparation/administration.

4.6.Etude de faisabilité : proposition d'une démarche

Comme nous l'avons montrée dans notre étude pilote, l'intérêt des doses standardisées prend tout son intérêt lorsque toutes les molécules d'un même protocole thérapeutique peuvent être préparées de cette façon. Aussi, les facteurs limitants sont :

- la stabilité des molécules ciblées pour être préparées en DB
- la taille critique suffisante d'un lot
- La répétitivité des doses
- le coût des molécules.....

Pour présenter notre démarche, qui pourra ensuite être déclinée pour chaque protocole, nous avons choisi le protocole thérapeutique FEC 100, traitement standard dans le cancer du sein et composé de 3 molécules : Le 5 FU, l'Epirubicine et le Cyclophosphamide.

- **Première étape** : recherche bibliographique des données de stabilité : interrogation des laboratoires fabricants pour obtenir des données disponibles complémentaires aux données habituelles, puis recours à d'autres bases de données et notamment STABILIS, complétée par la recherche de nouvelles données publiée dans la littérature. La base de données STABILIS (stabilis.org). est conçue dans un langage international à l'aide de pictogramme, qui détaille les informations concernant la stabilité et les compatibilités des médicaments injectables. Ainsi pour un produit, en fonction de sa concentration, du contenant, du solvant, des conditions de température et de luminosité, STABILIS nous indique le temps de conservation en jours de ce produit et les références bibliographiques s'y rapportant (29).
- **Deuxième étape** : relevé des protocoles FEC prescrits dans les 3 hôpitaux du CHR. Cette analyse permet de déterminer les doses ciblées et les quantités à préparer par lot en DB. (Il faut préciser ici que le seuil maximal de production des préparations réalisées en petites séries précisé dans les BPP est fixé à 300 unités galéniques par lot).
- **Troisième étape** : analyse des coûts de ces molécules.
- **Quatrième étape** : réalisation d'un test de validation de l'essai de stérilité (test de fertilité) pour toute nouvelle molécule.
Ce test devra se faire en collaboration avec le laboratoire de bactériologie de Metz (contractualisation à prévoir avec le chef de pôle du laboratoire), et vise à déterminer l'éventuel effet bactériostatique des molécules candidates aux DB.

4.7. Formation et information des acteurs

Une des conditions de mise en place de cette activité sera de disposer de personnels qualifiés, qui auront reçu une formation initiale adaptée. Cette formation devra être poursuivie au cours du temps et sera enregistrée à l'aide de documents adéquats. Pour permettre cette formation

continue, il faudra alors que chaque personne puisse disposer quand elle le souhaite des documents relatifs à l'activité de DB.

L'information et la formation des acteurs sont des points essentiels à la mise en place d'une nouvelle activité. Pour ce projet de standardisation des doses, il faudra prévoir de former les acteurs de santé à la fois de l'hôpital de Briey mais aussi des hôpitaux de Metz de Thionville. L'information/formation à donner sera différentes selon les acteurs visés, on distinguera la formation à l'attention des personnels pharmaceutiques de la PUI de Briey, la formation des personnels pharmaceutiques des PUI de Metz et de Thionville, et la formation des oncologues et personnels soignants des services de soins concernés. Ceci est résumé dans le tableau XXIII et détaillé ci dessous.

Tableau XXI : Différents types d'informations à délivrer aux acteurs

	PUI Briey	PUI Metz/ Thionville	Services de soins
Généralités sur l'activité	X	X	X
Modalités de préparation / libération des lots	X		
Modalités de commande / réception	X	X	
Modalités de prescription / validation pharmaceutique	X	X	X
Modalités d'administration			X

4.7.1. Généralités concernant l'activité de DB

Tous les acteurs de tous les sites devront être informés.

L'information pourra être faite par le pharmacien responsable de l'activité de DB, à l'aide d'un support power point par exemple comme nous l'avons fait dans l'étude de faisabilité réalisée fin 2007. Elle pourra être complétée par un livret d'information distribué à chacun des participants. Cette information générale, devra préciser :

- Pourquoi le CHR a décidé de mettre en place cette activité (augmentation de l'activité de préparation conduisant à une saturation de certains services, augmentation des délais de

prises à disposition des traitements et des temps d'attente des patients, réorganisation du CHR, avec partage des activités et sous-traitance)

- Quels sont les intérêts de cette activité (optimisation des ressources, désengorgements du site de Metz et redéploiement d'activités sur les 2 autres sites, mise à disposition de préparations de haut niveau de qualité, identiques pour les 3 sites...).
- Le concept de DB : doses standardisées se substituant à des doses fréquemment prescrites avec définition d'intervalles de $\pm 5\%$ centrés sur ces doses standards.
Doses standardisées préparées en séries, par lots de fabrication sur lesquelles sont effectuées des contrôles, et qui sont immédiatement disponibles pour les patients une fois le lot libéré.
- Quelles molécules, quels protocoles, quelles doses seront concernées.

4.7.2. Modalités de préparation et de libération des lots

Tous les acteurs de la PUI de Briey, notamment les pharmaciens et préparateurs devront être formés aux modalités de préparations des DB. Il faudra notamment les former aux particularités du travail en ZAC (avec notamment explication des mesures relatives à l'hygiène et à la protection du personnel) et surtout aux techniques de manipulation sous isolateur.

Il sera également nécessaire de former le personnel aux modalités de manipulation de l'automate de préparation, ainsi qu'à toutes les procédures de fabrication, de dossier de lot, de contrôles, de mise en quarantaine, en échantillothèque et de libération de lot.

Les personnels pourront être orientés vers la plateforme de formation ONCOTICE® pour tout ce qui concerne la gestion d'une unité de préparation des chimiothérapies sous isolateur. Pour ce qui concerne l'activité de DB proprement dite, le dossier de lot et une présentation par le pharmacien responsable seront des supports de formations adaptés.

Des certificats de formation à l'activité de DB seront délivrés aux personnels formés et devront être conservés comme preuve de formation.

4.7.3. Modalités de commande et de réception

La diffusion des procédures correspondantes (Annexe 23) sera assurée auprès des personnels concernés et tracée.

Un pharmacien et un préparateur référents pourraient être nommés dans chaque PUI.

Ces acteurs auraient pour missions de coordonner la gestion des commandes et de recueillir les points positifs et négatifs de cette nouvelle activité de façon à pouvoir la faire évoluer. Pour ce faire, la PUI de Briey pourrait alors prévoir, après quelques mois de mise en place, une enquête de satisfaction à l'attention des ses PUI clientes.

4.7.4. Modalités de prescription et de validation pharmaceutique

La dispensation des DB en lieu et place des préparations magistrales entraîne in changement des modalités de gestion des prescriptions de chimiothérapies pour un patient donné, entre préparations à réaliser et préparations à dispenser à partir d'un stock. Ce changement peut être accompagné par l'implantation d'un module "dose-banding" au sein du logiciel de prescription, CHIMIO®, qui nécessitera une formation complémentaire au sein de l'équipe pharmaceutique.

4.7.5. Modalités d'administration

Comme nous l'avions démontré dans l'étude pilote des DB de 5 FU, cette activité de préparations standardisées, conduit à un changement de pratique au niveau de l'administration au patient. Il sera alors nécessaire d'informer et de former les infirmières des services de soins afin d'éviter tout problème lié aux modalités d'administration.

Des fiches d'information précisant ces changements, pourront être écrites et délivrées avec chaque préparation comme nous l'avions fait dans la précédente étude pilote (Annexe 9).

4.8. Gestion du système qualité

4.8.1. Généralités

La PUI de Briey doit mettre en place un système qualité qui s'intègre à celui de l'établissement et doit désigner un responsable du système qualité.

Le système qualité est l'ensemble constitué par l'organisation, les processus, les procédures et les moyens nécessaires pour la mise en œuvre de la gestion de la qualité. La mise en place d'un système qualité permet de diffuser l'information comportant notamment les procédures, en les maintenant claires, fiables, accessibles, pour que, à tous les niveaux, les bonnes décisions soient prises et acceptées (30).

Pour avoir une bonne gestion de la qualité, le responsable devra mettre en place un système documentaire maîtrisé pour toutes les activités de préparations, de conditionnement et de contrôle. Il existe différents types de documents organisés selon la hiérarchie suivante.

*Le **manuel qualité** énonce la politique qualité et décrit le système qualité mis en place.*

*La **procédure écrite**, comporte pour une activité l'objet et le domaine d'application. Elle indique qui fait quoi, quand, où et comment, avec quels matériels, équipements, quels documents et comment ce qui est fait est maîtrisé et enregistré. Elle est à la fois la mémoire de l'organisation, un outil de formation et la référence interne sur laquelle d'appuient les auto-évaluations et les audits.*

*Le détail de l'action à accomplir peut être défini par une **instruction, un document opérationnel ou un mode opératoire** lorsque la procédure le nécessite et le prévoit.*

*Les **documents d'enregistrement** permettent de prouver que le produit a été obtenu ou que l'opération a été réalisée conformément aux exigences préalablement définies par écrit (30).*

4.8.2. Ce qu'il faudra mettre à jour

4.8.2.1. *Système documentaire*

L'hôpital Maillot de Briey dispose d'une cellule qualité dont l'objectif est de veiller à la maîtrise du système qualité de l'établissement. Ceci est un réel avantage pour la mise en place de l'activité de DB en sous-traitance à l'hôpital Maillot. En effet, le système documentaire particulièrement lourd pour cette activité sera donc géré en partenariat par les pharmaciens et la cellule qualité.

Certaines procédures doivent déjà exister au sein de l'hôpital Maillot et devront simplement être mises à jour en y incluant l'activité de DB en sous-traitance. On peut citer notamment :

- la procédure d'organisation du système documentaire, qui doit mentionner que chaque document est :
 - * créé, référencé, daté
 - * signé par chacune des personnes compétentes qui l'ont rédigée, validée et approuvée
 - * connu, compris et accessible à chaque personne qui l'utilise
 - * modifié en tant que besoin par les personnes compétentes et autorisées
- la procédure de maîtrise des documents. Celle-ci permet de s'assurer que lors de leur création et de leur modification, les documents comportent toutes les mentions définies. Elle indique également les modalités de gestion, de diffusion et d'archivage des documents.

Cette procédure devra être complétée par un document listant toutes les procédures et enregistrements relatifs à l'activité de DB.

Ces procédures générales devront être complétées par un organigramme détaillé, précisant les noms et fonctions des personnes participant à l'activité de DB (à l'hôpital de Briey d'une part mais également dans les hôpitaux de CHR), ainsi que par des fiches de poste détaillant chaque poste de travail.

4.8.2.2. Dossier de lot

Le dossier de lot actuel contient les éléments suivants :

- Document 1 : Mode opératoire de fabrication du lot (fiche de préparation, d'étiquetage, de contrôles et de conditionnement, décision du pharmacien quant à la libération du lot)
- Document 2 : Mode opératoire de la pompe répartitrice
- Document 3 : Mode opératoire général de préparation d'un lot de seringue de « Dose-banding »
- Document 4 : Conditions de mise en quarantaine, de libération de lot, de stockage et d'échantillonnage
- Document 5 : Documents nécessaires à la libération du lot (résultats des contrôles microbiologiques de l'environnement de travail, de teneur, de stérilité et du test du média fill, contrôle visuel des volumes)
- Document 6 : Suivi des dispensations : étiquettes nominatives
- Document 7 : Relevé des anomalies et incidents éventuels survenus au cours de la préparation
- Document 8 : Documentation relative aux réclamations (éventuellement)
- Document 9 : Certificat de destruction (éventuellement)

Pour l'extension de l'activité à d'autres molécules, les **documents 1 à 5** devront être mis à jour pour notamment préciser :

- Le produit
- La taille du lot
- Le nombre d'échantillons destinés au contrôle (en rapport avec la taille du lot)
- Où sont effectués les contrôles, préciser s'ils sont réalisés par d'autres laboratoires, PUI, dans le cadre d'une convention de sous-traitance (essai de teneur réalisé à Bon Secours à l'aide de l'appareil Multispec)
- L'automate utilisé

Le **document 6** intitulé "suivi des dispensations nominatives" devra quant à lui devenir "suivi des livraisons".

Il devra stipuler des données relatives à la commande, à l'expédition, et la réception des produits. Ceci pourrait se résumer au tableau XXII.

Tableau XXII : Suivi des commandes, document 6 du dossier de lot

Commande	Expédition	Réception
Nom de la PUI : Adresse: Nom de l'agent: Date:	Nom de l'agent : Date : Nombre d'unités envoyées :	Nom de l'agent Date : Nombre d'unités reçues :
<u>Produit commandé</u> Nom : Dose : Nombre d'unité :	<u>Données relative au produit</u> Nom : Dose : N° lot : Date de fabrication : Date de péremption : Conditions conservation :	<u>Données relative au produit</u> Nom : Dose : N° lot : Date de fabrication : Date de péremption : Conditions conservation :

Les **documents 7, 8 et 9** ne seront pas à modifier mais il faudra ajouter un document, qui sera un document relatif à la maîtrise de la non conformité permettant d'insérer les rapports de notification et de rappel de lot (Annexe 6) .Ce document pourra devenir le nouveau document 9, et le 9 actuel deviendra le10.

De plus, pour chaque activité de préparation, il conviendra de rédiger des fiches de fonction définissant les tâches spécifiques des membres du personnel assumant des responsabilités. Pour celles-ci il suffira alors de retravailler la procédure de répartition des tâches préalablement écrite (Annexe 12).

Il faut également préciser ici que les procédures de nettoyage et contrôles microbiologiques de l'environnement de travail ainsi que les enregistrements correspondants devront être mis à jour également.

5. Synthèse des éléments à mettre en place pour l'activité de DB en sous-traitance à Briey

Le tableau XXIII récapitule l'ensemble des actions ou idées à mettre en place pour le développement de l'activité de BD à la PUI de l'Hôpital Maillot de Briey.

Tableau XXIII: Synthèse des éléments à mettre en place pour l'activité de DB en sous-traitance à Briey

	Ce qu'il reste à faire
Réglementaire	Autorisation et déclaration des préparations hospitalières Autorisation de sous-traitance
Locaux	Mise en place ZAC classe D, Accès sécurisé et contrôlé Réaménagement des zones selon activités Différence de pression entre les locaux, T° et hygrométrie contrôlées Système d'alarme relié à un poste central de surveillance Sols, plafonds, murs, plan de travail facile à nettoyer et désinfecter Nettoyage régulier
Equipements	Acquisition pompe, mobilier, paillasse, étuve, vestiaire...
Contrôles, maintenance, qualification	Achat MAS 100, Applicateur count-tact, étuve
Logistique	Modalités de Commande et approvisionnement Méthode de planification des séances de fabrication Méthode et moyen de transport des DB
Informatique	Système informatique de gestion de l'activité et de commande de DB à mettre au point
Etude de faisabilité	Démarche à effectuer par chaque molécule candidate aux DB
Processus principaux	Mettre à jour le dossier de lot (notamment doc 1 à 5) +Modification doc 6 : Suivi des livraisons, Ajouter document relatif à la non-conformité Réaliser un organigramme détaillé et rédiger fiches de fonction et de poste
Formations des acteurs	Présentation power point (Microsoft) +Livret d'information générale Certificat de formation Temps dédié à la formation Nommer pharmacien et préparateur référents sur chaque site Fiche d'information infirmière Enquête de satisfaction
Gestion de la qualité	Mise à jour dossier de lot, procédure et enregistrement relatifs au nettoyage et aux contrôles microbiologiques Mise à jour procédures générales au sein de l'hôpital Maillot

V. Discussion

L'étude bibliographique a démontré l'intégration des DB dans de nombreux hôpitaux d'Angleterre, du Pays de Galles, d'Irlande et du Canada principalement (13, 15, 31), avec plusieurs avantages, notamment un gain de temps au niveau de la préparation, une diminution du temps d'attente pour les patients et une élimination du gaspillage. Au Royaume Uni, plus de 48 hôpitaux utilisent déjà ces doses prêtes à l'emploi. Certains centres les ont mis en place depuis 1996 (3), ils bénéficient donc d'un recul de plus de dix ans dans le domaine. Une étude menée en 2006 par le " National Cancer Network Pharmacists" a démontré que moins de 26% des hôpitaux du Royaume Uni utilisent les DB pour l'approvisionnement de leur service de cancérologie. De plus, dans ces centres, seulement 43% des patients hospitalisés en hôpital de jour reçoivent des DB (32). En considérant les avantages mis en avant dans les publications, le niveau d'utilisation des DB semble donc particulièrement faible. Aussi les auteurs ont-ils cherché à savoir pourquoi le niveau d'utilisation est si bas. Les principales raisons avancées sont d'une part le manque d'informations et de sensibilisation au système des DB, et d'autre part une réticence à les utiliser pour des raisons cliniques.

Cette étude a été complétée par une enquête menée auprès des médecins prescripteurs des DB au Royaume-Uni, par Kaestner and Sewell ("fondateur/précurseur" des DB), et publiée en 2009. Cette enquête a cherché à démontrer les opinions des prescripteurs face aux DB au travers d'un questionnaire envoyé par poste à 1104 oncologues/hématologues. Celui-ci est composé de questions fermées concernant, à la fois les patients et les DB et d'une question ouverte permettant aux médecins de faire des commentaires sur leur position par rapport aux DB.

Le taux de réponse au questionnaire a été de 35%.

Les résultats de cette étude ont démontré qu'en général, le concept de DB est soutenu par les médecins qui acceptent un maximum de déviation pour les doses allant de 5% à 10% maximum. Malgré tout, certains médecins demandent plus de preuves scientifiques d'efficacité et de sécurité. En effet, à ce jour, une seule étude clinique et pharmacocinétique sur le 5 FU a démontré que les DB n'affectent pas l'exposition des tissus à cette molécule (33).

Cependant, il est certain qu'il serait nécessaire d'avoir recours à des études cliniques complémentaires d'efficacité et de sécurité des DB pour pouvoir défendre ce concept.

Cette enquête a par ailleurs démontré que le faible taux de patients recevant des DB peut s'expliquer par une "perte" de malades non éligibles aux DB car inclus dans des essais cliniques, qui par définition sont stricts et empêchent toutes doses standardisées bien que pour la plupart du temps les modalités de préparation et d'administration ne soient pas détaillées. Ainsi il serait intéressant de réaliser des études pour démontrer si oui ou non les DB seraient acceptables dans le cadre des essais cliniques (particulièrement si ceux-ci font intervenir des paramètres pharmacocinétiques). Le manque de preuves scientifiques apparaît donc être une barrière au développement de recommandations pour l'introduction des DB en routine.

Partant de ces considérations bibliographiques il est important de souligner les points primordiaux pour une bonne mise en œuvre de l'activité à l'hôpital Maillot de Briey, et notamment l'importance de l'information des différents acteurs, à la fois des médecins prescripteurs et de la Direction. La Direction du CHR est partie prenante du projet sur le versant réglementaire et financier. En effet, il est indispensable d'acquiescer deux autorisations (préparations hospitalières et sous-traitance), pour pouvoir mettre en place le projet, et de montrer la viabilité sur le plan organisationnel, l'amélioration de la qualité du service rendu au patient, à coût comparable.

Par ailleurs, dans la conduite du projet, il sera particulièrement important d'intégrer des représentants des médecins au groupe de travail, car cela conditionnerait la réussite du projet et l'intégration des DB en routine dans les pratiques de prescription, ce qui conditionnera la réussite du projet.

Enfin deux éléments importants restent à souligner. D'une part celui de la mise à disposition du module DB intégré au logiciel CHIMIO®, car sans lui, la gestion des DB à grande échelle serait impossible ou du moins très complexe et source d'erreurs pouvant avoir des conséquences inverses pour les patients aux attentes d'un tel projet.

D'autre part, il faudrait également prouver l'absence d'interaction contenant/ contenu dans les seringues de DB de 5FU.

Les seringues utilisées sont composées de 3 parties : le piston et le corps de la seringue, tous deux en polypropylène et l'anneau du piston en caoutchouc. La compatibilité avec le

polypropylène a déjà étudié, mais pas celle avec le caoutchouc puisqu'habituellement les seringues sont administrées rapidement au patient, il n'y a donc pas de risque de dégradation du caoutchouc par le cytotoxique. Dans le cas des seringues de 5 FU, les seringues ont une date de péremption de 112 jours, ce qui augmente considérablement le temps de contact entre le 5 FU et l'anneau du piston.

Bien qu'aucun problème, notamment allergique, n'ait été décelé lors de l'étude de faisabilité réalisée en mars 2008, nous désirons effectuer des analyses permettant la recherche d'éventuels composés de dégradations.

Pour se faire nous avons d'une part contacté le laboratoire fabricant les seringues pour avoir plus de détails sur la composition exacte de leur produit, ceci nous permettant de déterminer les composé à rechercher. A ce jour, nous attendons leur réponse.

Nous avons également pris contact avec le laboratoire de spectrométrie de masse de l'Université Henri Poincaré de Nancy, qui pourrait effectuer des recherches de composés du caoutchouc dans les seringues. Après réponse du laboratoire fabricant les seringues, il suffira alors de contacter le laboratoire de spectrométrie de masse pour demander un éventuel devis pour la réalisation de futures analyses.

Ces analyses se feront dans un premier temps sur les seringues de 5 FU des lots d'étude pilote, mais il est évident qu'il serait intéressant de vérifier cette possible interaction contenant/contenu pour toutes les molécules candidates aux DB et ce, à différents temps de conservation.

VI. Conclusion

Pour conclure, cette simulation d'organisation de la mise en place des DB à Briey, nous a permis de démontrer que cette activité va nécessiter un temps pharmaceutique de gestion de projet non négligeable pour analyser, produit par produit, la démarche évoquée dans notre travail. Il faudra en effet, une organisation stricte basée sur une anticipation très importante, pour se mettre en conformité avec les exigences réglementaires (autorisation / déclaration de préparations hospitalières et autorisation de sous-traitance, et mise en place d'un système d'assurance qualité pour l'activité), pour la conception des locaux, la mise en place de l'organisation de la production sans oublier la logistique, élément capital dans ce projet. Le chiffrage du coût total de ce projet est à évaluer en collaboration avec la Direction qui acceptera ou non sa mise en œuvre. Cependant, outre l'appui de la Direction de l'établissement, il est indispensable d'obtenir l'adhésion du corps médical à la démarche.

Ce projet s'avère un challenge très intéressant, novateur actuellement en France alors qu'il existe déjà au Royaume-Uni depuis plus de 10 ans.

Il reste à démontrer à présent aux acteurs concernés les enjeux de ce nouveau concept pour le CHR : répondre à l'engorgement actuel des productions de chimiothérapie par site autrement que par l'augmentation du personnel, réhabiliter une unité vieillissante équipée d'un isolateur récent, optimiser l'offre de soins par l'amélioration du délai de mise à disposition des préparations, sécuriser le circuit de préparation par de meilleures conditions de travail des agents, des contrôles analytiques avant libération des préparations et ainsi optimiser l'utilisation de l'appareil de dosage acquis par le CHR en 2008.

Les perspectives d'un tel projet pourraient être d'une part d'étendre la sous-traitance à d'autres établissements, voire de développer d'autres préparations standardisées concernant les traitements adjuvants, permettant ainsi d'alléger et de sécuriser la préparation des médicaments réalisées dans les unités de soins et pour laquelle une centralisation apporterait une valeur ajoutée telle qu'elle a déjà pu être démontrée dans la littérature.

Une autre idée à creuser serait de pouvoir démontrer l'efficacité et la sécurité des doses standardisées par rapport aux doses individualisées par patient à travers un essai clinique

comparatif avec un groupe de patients traités selon le schéma habituel de préparations magistrales et un groupe de patients traités par DB. Mais ce type d'étude est un peu utopique en égard au coût de mise en place de l'essai, au nombre de patients qui serait nécessaire pour un intérêt médical limité. Les grands groupes pharmaceutiques n'y trouveraient pas d'intérêt car c'est un essai de méthode sans réel intérêt économique.

Malgré tout il faut souligner que certains laboratoires s'intéressent actuellement à la possibilité de proposer des doses standardisées de médicaments dans le cadre d'une AMM, en interrogeant les pharmaciens hospitaliers sur les doses fréquemment prescrites. On peut donc se demander si dans le futur, les doses standardisées n'obtiendraient pas une place de choix dans l'arsenal thérapeutique.

Références bibliographiques

- (1) Bonnes pratiques de préparation, n°2007/7 bis (JO 21/11/2007)
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/a5d6ae4b3d5fdee013ca463462b7b296.pdf. (page consultée le 16/09/2009)
- (2) THANH T VU.
Standardization of body surface area calculation
J Oncol Pharm Practice 2002, 8 : 49-54
- (3) GILLIAN A.
Toolkit : How to implement dose banding of chemotherapy
Cancer Network Pharmacist forum 2008
http://www.bopawebsite.org/tiki-download_file.php?fileId=328 (page consultée le 12/10/2009)
- (4) GURNEY H.
How to calculate the dose of chemotherapy
Brit Cancer 2002, 86 : 1297-1302
- (5) MILLER AA.
Body Surface area in dosing anticancer agents: scratch the surface
Nat Cancer Inst, 2002; 94 : 1822-1823
- (6) RATAIN MJ.
Body-surface area as a basis for dosing of anticancer agents: science, myth or habit?
J Clin Oncol, 1998; 16 : 2297-2298
- (7) BAKER SD, VERWEIJ J, ROWINSKY EK et al.
Role of body surface area in dosing of investigational anticancer agent in adult, 1991-2001
Nat Cancer Inst, 2002; 94 : 1883-1888
- (8) FELICI A, VERMEIJ J, SPARREBOOM A.
Dosing strategies for anticancer drugs: the good, the bad and body-surface area
Eur Cancer, 2002; 38 : 1677-1684
- (9) KAESTNER SA, SEWELL GJ.
Chemotherapy dosing part I: scientific basis for current practice and use of body surface area
Clin Oncol 2007; 19 : 23-37

- (10) SEWELL GJ.
The clinical impact of dose banding
Intervention au congrès du GERPAC, octobre 2006, résumé
- (11) DINNE LM.
Dose banding of gemcitabine
<http://www.eahp.eu/content/download/25375/165741/.../PRI52.pdf> (page consultée le 16/09/2009)
- (12) KAESTNER SA, SEWELL GJ.
Chemotherapy dosing. Part II: alternative approaches and future prospects
Clin Oncol 2007; 19 : 99-107
- (13) BAKER JP, JONES SE
Rationalisation of chemotherapy services in the university hospital Birmingham NHS Trust
J Oncol Pharm Pract 1998 ; 4 : 10-14
- (14) PLUMRIDGE RJ, SEWELL GJ.
Dose banding of cytotoxic drugs: a new concept in cancer chemotherapy
Am J Health-Syst Pharm, 2001, 58 : 1760-1764.
- (15) HIRTE HW, KAGOMA S, ZHONG L et al.
Dose banding of chemotherapy doses at the Juravinski cancer centre
J Clin Oncol, ASCO Annual Meeting Proceedings, 2006; 24 : 6099.
- (16) KAESTNER SA, SEWELL GJ.
Dose-banding of carboplatin: rationale and proposed banding scheme
J Oncol Pharm Pract, 2007; 13 : 109-117
- (17) KAESTNER SA, SEWELL GJ.
A sequential temperature cycling study for the investigation of carboplatin infusion stability to facilitate "dose banding"
J Oncol Pharm Pract 2007 ; 13: 119-126
- (18) QUEBBEMAN EJ, HAMID A, HOFFMAN NE, AUSMAN RK.
Stability of fluorouracil in plastic containers used for continuous infusion at home.
Am J Hosp Pharm, 1984; 41 : 1153-1156.
- (19) Anticancéreux : utilisation pratique 5 ème édition
Dossier du CNHIM 2004, 25,4-5
P 248, 453-457

- (20) Code de la santé publique
<http://www.legifrance.gouv.fr> (page consultée en 09/09)
- (21) Pharmacopée européenne 6^{ème} édition, 2008 ; 2.6.1 : 163
- (22) MACLEAN F, MACINTYRE J, MCDADE J, MOYES D.
Dose banding of chemotherapy in the Edinburg Cancer Centre
Pharm, 2003 ; 270, 691-693
- (23) Afssaps, *Informations relatives aux préparations hospitalières*.
[http://www.afssaps.fr/Activites/Preparations-hospitalieres/Preparations-hospitalieres/\(offset\)/0](http://www.afssaps.fr/Activites/Preparations-hospitalieres/Preparations-hospitalieres/(offset)/0) (page consultée le 15/09/09)
- (24) Section H de l'ordre national des pharmaciens, avril 2009 *Référentiel d'évaluation des demandes d'autorisation de Pharmacies à Usage Intérieur*
<http://www.ordre.pharmacien.fr/upload/Syntheses/294.pdf> (page consultée le 5/10/09)
- (25) Afssaps, *Guide relatif à la déclaration des préparations hospitalières à l'Afssaps*
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/90739338d29aa46e2cc04004a9eb92d1.pdf (page consultée le 5/10/09)
- (26) Service de l'inspection régionale de la pharmacie des régions Basse-Normandie, Bretagne et Pays de Loire *Aide à l'établissement d'une convention de sous traitance*
http://pays-de-la-loire.sante.gouv.fr/sante/spph_fichiers/pui_convchimio.pdf
(page consultée le 03/11/09)
- (27) Page d'accueil société Medical Dispensing System
http://www.medicaldispensing.nl/mds_site/ (page consultée le 15/11/09)
- (28) Page d'accueil société
BAXA <http://www.baxa.com/PharmacyProducts/AutomatedFillingSystems/ProductDetail/?id=B1AEB1E8-3048-7B87-70152FE78B91F2CF> (page consultée le 15/11/09)
- (29) Page d'accueil base de données STABILIS
<http://www.stabilis.org/> (page consultée le 21/11/09)
- (30) Bonnes Pratiques de Pharmacie hospitalière
http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/bpph/rap_bpph.pdf (page consultée le 6/11/09)
- (31) KAESTNER S, SEWELL G.
Pharmacoeconomic aspect of Dose banding
Hospital Pharmacy Europe, 2006 ; 26 : 33-34

- (32) KAESTNER SA, SEWELL GJ.
A national survey investigating UK prescribers' opinions on chemotherapy dosing and 'dose banding'.
Clin Oncol , 2009; 21 : 320-328.
- (33) KAESTNER S, WALKER V, PERREN T, SEWELL G.
Pharmacokinetic assessment of "dose-banded" cancer chemotherapy
Pharmacotherapy 2005; 25 : 1545 (abstract)

ANNEXES

Annexe 1 : Dossier de lot

	PREPARATION D'UN LOT DE SERINGUES DE 5 FLUOROURACILE EN « DOSE-BANDING »
Date : Février 2008 Edition : 1	Dossier de lot

1. OBJET	Décrire les différents éléments du dossier d'un lot de fabrication de seringues de 5FU en « dose-banding »
2. DOMAINE D'APPLICATION	Secteur UPCC Préparateurs en pharmacie et pharmaciens

	REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
NOM	Sidonie FAURE	Aura KHALIFE	Véronique NOIREZ
FONCTION	Externe en pharmacie	Pharmacien assistant	Pharmacien praticien
DATE	Janvier 2008	Février 2008	Février 2008
VISA			

Eléments du dossier de lot :

Document 1 : Synoptique de la fabrication d'un lot

Document 2 : Mode opératoire de la pompe répartitrice

Document 3 : Mode opératoire général de la préparation d'un lot de seringues de "Dose banding"

Document 4 : Mise en quarantaine, libération du lot, stockage et échantillothèque

Document 5 : Documents nécessaires à la libération du lot

Doc 5.1 : Contrôles microbiologiques de l'environnement de travail

Doc 5.2 : Contrôle de la teneur en principe actif

Doc 5.3 : Contrôle de stérilité

Doc 5.4 : Test du Media fill

Doc 5.5 : Contrôle visuel du remplissage des seringues

Document 6 : Suivi des dispensations : étiquettes nominatives

Document 7 : Relevé des anomalies et incidents éventuels survenus au cours de la préparation (photocopies des fiches d'incidents)

Document 8 : Documentation relative aux réclamations (éventuellement)

Document 9 : Certificats de destruction (éventuellement)

Document 1

Synoptique de la fabrication du lot

Préparation

FLUOROURACILE mg = ...ml
N° de lot de la préparation : (n°ordonnancier).....
Date de fabrication :
Date de péremption :

Pompe Baxa Repeater référence 099E

N° de série

Date de réétalonnage

Tubulure réf 11 lot :

Seringues de ml lot :

Bouchons : lot

Matière première utilisée : **FLUOROURACILE 50mg/ml**

Lot : date péremption :

Nombre de flacons :

Quantité et volume préparé : 60 seringues à mg
= soit ml

Flacons entiers utilisés :

Flacons entamés : Reste ml

Manipulateurs :

Etiquetage

75 étiquettes au total

*60 étiquettes pour les seringues

Avec 6 seringues pour le contrôle de stérilité

2 seringues pour l'échantillothèque

1 seringue pour l'essai de teneur

d'où 51 seringues pour la dispensation

*12 étiquettes : tubes de bouillons de l'essai de stérilité

*1 étiquette pour dossier de lot

*1 étiquette pour registre échantillons échantillothèque

*1 étiquette pour la quarantaine

Emballage

Sachets stériles radiostérilisés

Contrôles

Visuel sur la totalité du lot: (Doc 5.5)

Seringues conformes :

Seringues non conformes :

Commentaires :

Destruction le : Par :

Stérilité sur 6 seringues: (Doc 5.3)

Nombre de seringues prélevées : 6

6 tubes trypticase soja, ensemencés le

par :

Résultats le par :

6 tubes thioglycolate, ensemencés le

par :

Résultats le par :

Teneur sur 1 seringue : (Doc 5.2)

Contrôles microbiologiques (Doc 5.1)

Prélèvement d'air :

Prélèvements de surface :

Matériel nécessaire

Pompe Baxa+ support seringue+ connecteur

5FU flacons+ support plastique Acide peracétique 1/10

.....seringues+ bouchons Kit d'urgence

Etiquettes+ sachets

1 flacon de Redon

MAS 100+gélose+Tube TSB-T

Paniers

Ecouvillons+NaCl

Test du Média-fill (Doc 5.4)

NaCl 250 ml

Flacon TSB-T 100ml

4 Seringues ml + 4 bouchons

Décision du pharmacien

Lot N°

☐ Libération du lot

Du

☐ Refus du lot

Nombre de seringues libérées :

Date et signature du pharmacien

Document 2 :

Mode opératoire de la pompe répartitrice

FLUOROURACILE.....mg = ...ml
60 Seringues Soit ml = ... flacons de 50mg/ ml



1. Montage de la pompe

- Brancher la pompe et mettre en place la tubulure référence 11.
- Mettre le premier flacon de 5FU dans le support porte-flacon, clamber la tubulure et percuter le flacon avec le trocart de la tubulure montée sur la pompe et le suspendre à la potence.
- Appuyer sur on/off.

2. Purge

- Sélectionner la vitesse de pompage : appuyer sur "med", puis "7", puis sur "med" pour confirmer.
- Mettre une aiguille sur l'extrémité libre de la tubulure montée sur la pompe et piquer dans un flacon de Redon.
- Ouvrir la prise d'air de la tubulure.
- Appuyer sur "Start/Stop", laisser le liquide remplir la tubulure (vérifier l'absence de formation de bulles d'air).
- Lorsque le liquide coule au niveau de l'embout distal, arrêter la pompe en appuyant sur "Start/Stop".
- Disposer la tubulure dans le support porte seringue.
- Visser un connecteur femelle-femelle sur l'embout de la tubulure, puis une seringue à remplir.

3. Calibrage

- Appuyer sur "volume". Entrer un volume inférieur au volume désiré (par exemple 12 ml pour les seringues 16 ml = 800mg), puis appuyer sur "volume" pour valider.
- Appuyer sur "Start" : la seringue se remplit.
- Dévisser la seringue **avec une compresse et éliminer l'air dans la compresse** sans la souiller.
- Lire le volume délivré à 0,1ml près (si on a demandé 12 ml on lit par exemple 9.8 ml).
- Appuyer sur "Adjust" et taper le volume lu =9.8 ml) Réappuyer sur "Adjust" et ENTERED apparaît à l'écran.
- Réappuyer sur "volume" .Taper le volume nécessaire pour compléter à la dose voulue (16-9,8ml=6,2 ml).
- Appuyer sur "Start". La seringue se remplit. Vérifier que le volume exact est atteint (ex : 16 ml). Le calibrage est effectué.
- Dévisser la seringue **avec une compresse et éliminer l'air et** obturer. Poursuivre le remplissage des seringues prévues.
- Appuyer sur "volume "et entrer le volume défini (ex : 16ml =800 mg), puis réappuyer sur" volume ".

Visser la seringue, appuyer sur "Start". Dévisser, la seringue **avec une compresse et éliminer l'air dans la compresse** (le cas échéant). Vérifier le volume. Obturer la seringue avec un bouchon universel etc. ...

Poursuivre la fabrication du lot (cf. mode opératoire général).

Document 3

Mode opératoire général de préparation du lot de « Dose Banding »

FLUOROURACILE	800mg = 16ml
Préparation de	60 Seringues
Soit.....	960.ml = ...10.....flacons de 5g/100 ml

MATERIEL

Matériel nécessaire à la fabrication :

- 1 pompe Baxa Repeater référence 099E
- 1 tubulure pour la pompe Baxa référence 11
- 1 support de seringue
- 60 seringues de 30 ml
- 1 connecteur femelle-femelle
- Sachets radiostérilisés taille 250
- 96 étiquettes préimprimées (n° d'ordonnancier, date de fabrication, date de péremption)
- 5 FU : nombre de flacons nécessaires (d'un numéro de lot identique) (**Attention** : tenir compte des pertes liées à la purge et au volume de la tubulure)
- 60 bouchons obturateurs
- 1 flacon de Redon 500 ml
- Support porte flacon en plastique
- 2 paniers grillagés Caddie taille : 50.*25 (1 pour les seringues en attente d'étiquetage et 1 pour les seringues étiquetées)
- 1 panier pour les flacons de 5 FU pleins
- 1 panier pour les flacons de 5 FU entamés en attente de prélèvement des reliquats

Matériel nécessaire aux contrôles :

- Biocollecteur MAS 100 et 1 gélose pour prélèvement d'air, 12 tubes de bouillon trypticase soja et 12 culturettes ainsi qu'un flacon de NaCl (contrôles microbiologiques).
- 6 tubes de bouillon trypticase soja et 6 tubes de bouillon thioglycolate (essai de stérilité).

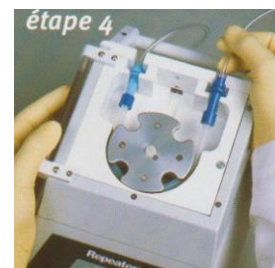
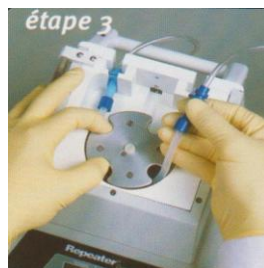
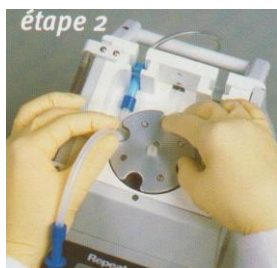
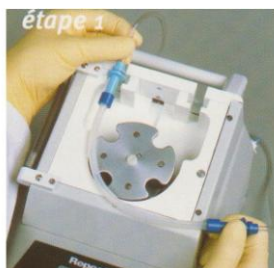
Acide peracétique 1/10

Kit d'urgence en cas de casse ou de renversement (cf. procédure habituelle)

MODE OPERATOIRE

1. Montage de la pompe

- a. Brancher la pompe sur la rallonge électrique.
- b. Mettre en place la tubulure référence 11 sur la pompe :



- c. Mettre le premier flacon de 5FU dans le support porte-flacon. Vérifier l'absence de particules blanches de précipitation attestant d'une mise au froid des flacons, clamber la tubulure et percuter le flacon avec le trocart de la tubulure montée sur la pompe et le suspendre à la potence.
- d. Mettre la pompe sous tension : bouton "On/Off" sur le côté à gauche

2. Purge de la tubulure

- a. Sélectionner la vitesse de pompage : Med 7 : appuyer sur "med", puis "7", puis sur "med" pour confirmer.
- b. Mettre une aiguille sur l'extrémité libre de la tubulure montée sur la pompe et piquer l'aiguille dans le flacon de Redon.
- c. Ouvrir la prise d'air de la tubulure.
- d. Appuyer sur "Start/Stop" pour démarrer la pompe: laisser le liquide remplir la tubulure tout en vérifiant l'absence de formation de bulles d'air.
- e. Lorsque le liquide coule au niveau de l'embout distal, arrêter la pompe en appuyant sur "Start/Stop".

3. Sélection de la vitesse de pompage Med7 (se reporter à 2a).

4. Calibrage de la pompe

- a. Placer la tubulure dans le porte seringue de façon à bloquer l'embout distal dans l'encoche du support.
- b. Mettre un connecteur femelle-femelle référence 13901 sur l'embout.
- c. Visser une seringue de 30 ml sur le connecteur.
- d. Calibrage:
Appuyer sur "volume".
Entrer un volume inférieur au volume désiré (pas plus de 25%) par exemple 12 ml pour les seringues 16 ml = 800mg.
- e. Appuyer sur "volume" pour valider.
- f. Appuyer sur "Start" : le piston de la seringue monte et la seringue se remplit.

- g. Dévisser la seringue **avec une compresse et éliminer l'air dans la compresse**, sans faire couler de liquide dans la compresse. **Éliminer la compresse après chaque ajustement.**
- h. Lire le volume délivré à 0.1 ml près (par exemple 9.8 ml).
- i. Appuyer sur "Adjust" et taper le volume lu =9.8 ml.
- j. Réappuyer sur "Adjust" et ENTERED apparaît à l'écran.
- k. Puis réappuyer sur "volume" .Taper le volume nécessaire pour compléter à la dose voulue (16 ml souhaité -9.8 ml =6,2 ml).
- l. Appuyer sur "Start". La seringue se remplit.
Vérifier que le volume de 16 ml est atteint. La pompe est calibrée : la première seringue est ainsi préparée.
- m. Dévisser la seringue **avec une compresse et éliminer l'air dans la compresse**, sans faire couler de liquide dans la compresse. **Éliminer la compresse après chaque ajustement.**
- n. Obturer par un bouchon universel. Déposer la seringue en attente d'étiquetage dans le panier grillagé prévu à cet effet. Procéder successivement au remplissage des 59 autres seringues.

5. Remplissage des seringues

- a. Appuyer sur "volume "et entrer le volume défini 16ml (800 mg).
Appuyer sur "volume" pour confirmer. Visser la seringue sur le connecteur sur le porte-seringue, appuyer sur "Start": La seringue se remplit. Dévisser, la seringue **avec une compresse et éliminer l'air dans la compresse** (le cas échéant), sans faire couler de liquide dans la compresse. **Éliminer la compresse après chaque ajustement.**
Vérifier le volume.
- b. Obturer la seringue avec un bouchon universel. Déposer la seringue en attente d'étiquetage dans le panier grillagé. Procéder successivement au remplissage des 58 autres seringues, et continuer ainsi, en appuyant sur start, etc...

ATTENTION : Surveiller le volume restant dans le flacon de 5FU, afin que le trocart soit toujours immergé.

Surveiller la formation d'une gouttelette de 5FU au niveau du raccord femelle / femelle du support de seringues afin de l'éponger immédiatement.

Nettoyer les gants à l'eau toutes les 10 seringues.

Changer le champ toutes les 20 seringues

Mettre, ainsi, les flacons non vidés de côté pour un prélèvement manuel des reliquats en fin de manipulation

NB: Si une déviation de volume est observée, procéder à un nouveau calibrage. Reprendre le mode opératoire à 4.d.

Ne pas utiliser la fonction "REVERSE" : Risque de fuite et de dispersion de 5 FU

6. Etiquetage, conditionnement, contrôle

- a. Disposer d'un côté le panier grillagé, contenant les seringues pleines à étiqueter et disposer de l'autre côté un panier grillagé vide.
- b. Prendre une seringue, vérifier le volume et la limpidité de la solution.
- c. Etiqueter.
- d. Emballer dans un sachet radiostérilisé ref 250.
- e. Déposer la seringue étiquetée et emballée dans le panier vide.
- f. Une fois que toutes les seringues sont emballées et disposées dans le panier, le ressortir de l'isolateur.

7. Contrôle de stérilité

- a. Choisir au hasard 6 seringues par lot.
- b. Monter une aiguille sur chaque seringue et injecter 1 ml de 5 Fu dans un tube de bouillon tryptic soja et 1 ml dans un tube de bouillon thioglycolate, obturer la seringue avec un bouchon universel, la remettre dans son sachet.
- c. Répéter pour les autres seringues.
- d. Etiqueter les tubes de bouillons avec les étiquettes correspondantes.
- e. Sortir les tubes de l'isolateur et les mettre à l'étuve.

8. Media-fill

- a. Brancher le flacon de NaCl 250ml sur la tubulure
- b. Appuyer sur "volume " puis " 0" puis "volume ", puis sur "start" vider le flacon
- c. Enlever le flacon de NaCl puis Percuter celui de TSB-T 100 ml
- d. Purger la tubulure (se reporter à 2)
- e. Remplir les 4 seringues au volume voulu

9. Contrôle de teneur

- a. Prélever au hasard une seringue.
- b. L'acheminer au CHU de Nancy pour analyse (jusqu'à la mise en route du dosage au CHR).

10. Conduite à tenir en cas d'incident (casse, fuite, rupture d'intégrité)

En cas de casse ou de fuite :

- Arrêter immédiatement la pompe en appuyant sur "stop".
- Déclencher un arrêt d'urgence de la ventilation de l'isolateur : bouton rouge au niveau du boîtier de commande d'ouverture/fermeture des sas.
- Isoler la zone souillée. Eliminer tout le matériel souillé alentour.
- A l'aide de compresse, absorber le liquide jusqu'à assécher la zone.
- La laver à l'eau, 3 fois de suite, en essuyant avec des compresses entre chaque lavage.
- Terminer par un nettoyage à l'acide peracétique.
- Remettre en route la ventilation, acquittement défaut, remise en énergie et laisser ventiler 15 minutes avant de reprendre la manipulation.

En cas de rupture d'intégrité :

- Identifier la nature du problème : joint défectueux, accroc au niveau d'un gant, d'une manchette etc...
- Arrêter la pompe.
- Faire un arrêt d'urgence et suivre la procédure générale de conduite à tenir en cas d'incident.
- Faire des prélèvements microbiologiques au niveau de la zone concernée.
- Nettoyer à l'eau puis à l'acide peracétique.
- Relancer une stérilisation de l'isolateur en fin de journée.

Document 4

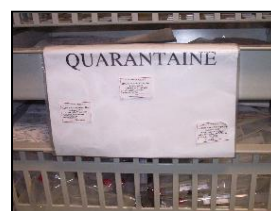
Mise en quarantaine, libération de lot, stockage et échantillothèque

1. Conditions de mise en quarantaine :

Une fois préparées, les seringues sont stockées en zone de quarantaine et y resteront jusqu'à validation ou refus du lot.

Cette zone se situe dans l'étagère jaune dans la pièce classe D et porte la mention QUARANTAINE.

Dans cette zone, les lots doivent être séparés de manière physique.



2. Conditions de libération du lot :

Un lot de fabrication est déclaré conforme s'il satisfait :

- Au contrôle visuel du dosage

La préparation est réalisée à partir de flacons de spécialités de produit pur : 5FU 50mg/ml.

Il n'y a pas d'intermédiaire de fabrication. Un contrôle visuel de chaque seringue par lecture directe du volume est effectué. Les résultats sont consignés dans la fiche d'enregistrement correspondant.

- Au contrôle de teneur

On effectue tout de même un contrôle de teneur pour vérifier l'identité et la concentration de la solution de 5 Fu. Celui-ci sera réalisé au CHU de Nancy dans le cadre d'un partenariat au sein du réseau Oncolor.

- A l'essai de stérilité

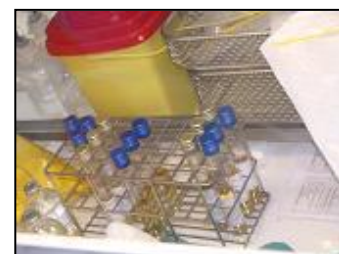
Méthode utilisée : Ensemencement direct

Milieu de culture utilisé : Hydrolysate de caséine soja
 Bouillon au thioglycolate

Nombre d'échantillons prélevés : 10% du lot soit 6 seringues pour un lot de 60 seringues

Moment du prélèvement : prélever au hasard 6 seringues

Volume de prélèvement à ensemer : 1 ml de 5 FU pour 9 ml de milieu de culture



Une foisensemencés, les tubes sont mis à l'étuve à $32.5^{\circ}\text{C} \pm 2.5^{\circ}\text{C}$ pendant 3 jours puis sont conservés à température ambiante ($22.5^{\circ}\text{C} \pm 2.5^{\circ}\text{C}$) pendant les 11 jours suivants pour les bouillons trypcase caséine soja. Pour les bouillons au thioglycolate, les échantillons sont à conserver 14 j à $32,5 \pm 2,5^{\circ}\text{C}$.

Aucune croissance microbienne ne doit être observée au bout des 14 jours pour que l'essai de stérilité soit validé.

EN CAS DE NON-CONFORMITE, le lot est refusé et détruit selon la procédure habituelle.

3. Conditions de stockage :

Une fois le lot libéré, il peut être sorti de sa zone de quarantaine pour entrer en zone de stockage. Il devient alors disponible à la dispensation.

4. Conditions de mise en échantillothèque :

Il faut conserver une quantité minimale d'échantillons permettant au moins une ré-analyse complète. Par lot, on conserve deux seringues.

Les échantillons pour l'échantillothèque, sont conservés à l'abri de la lumière (sachet noir) dans une boîte fermée étiquetée ECHANTILLOTHEQUE, pour une durée au moins égale à leur date limite d'utilisation augmentée d'un an. Cette date est reportée sur l'étiquette du lot.



Chaque entrée ou sortie de l'échantillothèque, est consignée dans le registre de suivi des échantillons.

5. Conditions de destruction du lot :

Remplir et joindre un certificat de destruction.

Document 5.1

Contrôles microbiologiques de l'environnement de travail

Date :

Fait par :

DB préparée : mg soit ml

Date de préparation :

N° lot DB :

Prélèvements de surface :

Tubes de bouillon Trypcase caséine-soja Lot n :

Culturettes Lot n°:

NaCl 0,9% 50 ml Lot n° :

Localisation	Détails	Code	Lecture			
			Bactéries	Bactéries	Champignons	
			Etuve 3j	T amb 6j	T amb 7j	T amb 14j
Gants préparateur	Gant gauche	G3D				
	Gant droit	G3G				
Housse pompe	Ouverture	H				
Résultats						

Rq : On note par * tout prélèvement positif envoyé au laboratoire

Prélèvement d'air réalisé à proximité de la pompe :

N° lot gélose :

	Lecture			
Date	Etuve J3	T amb J6	T amb J7	T amb J14



Document 5.2

Contrôle de teneur

Date:

Par :

<u>Echantillon</u>	<u>Résultats</u>
DB mg = ...ml	Concentration réelle mesurée par spectrophotométrie UV/Visible/IR
Concentration théorique : 50 mg / ml	
1 seringue	% écart :
N° de lot :	Fait par :
Périmé le :	Le :

<u>Données techniques</u>
Appareillage utilisé :
Date de dernière qualification :

<u>Décision du pharmacien</u>
Validation de l'essai de teneur ☐ Oui ☐ Non
Date : Signature :

Document 5.3

Contrôle de stérilité

L'essai de stérilité est réalisé sur 6 seringues prélevées au hasard pendant la fabrication des 60 seringues du lot de « Dose Banding ».

Introduire : -1 ml de chaque seringue dans un tube de 9 ml de bouillon trypcase caséine soja (6 tubes au total)

-1 ml de chaque seringue dans un tube de 9 ml de bouillon thioglycolate (6 tubes au total)

Etiqueter les tubes avec les étiquettes correspondantes.

Les mettre à l'étuve en suivant les conditions de température et de durée définies ci-dessous.

Date :

Fait par :

DB préparée : mg soit ml

Date de préparation : Date de péremption :

Milieu de culture	Date	Tube	Lecture			
			Bactéries	Bactéries	Champignons	
			Etuve 3j	T amb 6j	T amb 7j	14j
Bouillon Trypcase Soja n° Périmé le :		1				
		2				
		3				
		4				
		5				
		6				
Résultats*						
Milieu de culture	Date	Tube	Lecture			
			Bactéries	Bactéries	Champignons	
			Etuve 3j	Etuve 6j	Etuve 7j	Etuve 14j
Bouillon au thioglycolate n° Périmé le :		1				
		2				
		3				
		4				
		5				
		6				
Résultats*						

* Noter par + tout prélèvement positif envoyé au laboratoire de bactériologie pour analyse (suivre la procédure en vigueur)

Document 5.4

Test du Média-fill

DB préparée : mg soit ml
Date de préparation :
N° lot DB :

NaCl 250ml lot n° :
Bouillon TSB-T flacon 100 ml lot n° :
4 Seringues ml lot n° :
4 bouchons lot n° :

Seringue	Lecture			
	Bactéries	Bactéries	Champignons	
	Etuve 3j	T amb 6j	T amb 7j	T amb 14 j
1				
2				
3				
4				
Résultats				

Rq : On note par * tout prélèvements positifs envoyé au laboratoire



Document 5.5

Contrôle visuel du volume de remplissage

Volume théorique : ml

Fait par :

Seringue n°	Volume lu	Seringue n°	Volume lu
1		31	
2		32	
3		33	
4		34	
5		35	
6		36	
7		37	
8		38	
9		39	
10		40	
11		41	
12		42	
13		43	
14		44	
15		45	
16		46	
17		47	
18		48	
19		49	
20		50	
21		51	
22		52	
23		53	
24		54	
25		55	
26		56	
27		57	
28		58	
29		59	
30		60	

Document 6

Suivi des dispensations : coller les étiquettes nominatives

Date	Etiquette	Date	Etiquette

Date	Etiquette	Date	Etiquette

Document 7

**Relevé des anomalies et incidents éventuels survenus au
cours de la préparation**

Date	Détail de l'anomalie	Fiche d'incident N°	Déclarant

Document 8 :
Documents relatifs aux réclamations éventuelles

Date	Nature de la réclamation	Origine	N° d'enregistrement

Document 9 :

Certificat de destruction (éventuellement

Annexe 2 : Test de validation de l'essai de stérilité (50 mg de 5 FU par tube)



Pharmacie UPCC VN-SF Février 2008 Tél : 03 87 55 38 93 FAX : 03 87 55 39 01

Destinataire : Mme DIDION (laboratoire de bactériologie)

Test de validation d'un essai de stérilité mis en place pour l'activité de "dose-banding" (1)

Envoyé le par :

Ensemencer chaque tube avec la quantité de la souche déterminée et incuber à la température et au temps indiqué .

Essai à 50 mg de 5 fluorouracile

Germe	Incubation	N° de tube	Nature du milieu	Qté Souche test	Résultats *
Bactéries aérobies	3j /30-35 °C	1	THIO-T 9ml+ 5Fu 1 ml	S. aureus 10 UFC	
		T1	THIO-T 9ml	S. aureus 10 UFC	
		1'	THIO-T 9ml+ 5Fu 1 ml	S. aureus 100 UFC	
		T1'	THIO-T 9 ml	S. aureus 100 UFC	
		2	THIO-T 9ml+ 5Fu 1 ml	B. subtilis 10 UFC	
		T2	THIO-T 9ml	B. subtilis 10 UFC	
		2'	THIO-T 9mL+ 5Fu 1 ml	B. subtilis 100 UFC	
		T2'	THIO-T 9ml	B. subtilis 100 UFC	
		3	THIO-T 9ml + 5Fu 1 ml	P. aeruginosa 10 UFC	
		T3	THIO-T 9ml	P. aeruginosa 10 UFC	
		3'	THIO-T 9ml+ 5Fu 1 ml	P. aeruginosa 100 UFC	
		T3'	THIO-T 9ml	P. aeruginosa 100 UFC	
Bactéries anaérobies	3j/ 30-35 °C	4	THIO-T 9ml+ 5Fu 1 ml	C. sporogenes 10 UFC	
		T4	THIO-T 9 ml	C. sporogenes 10 UFC	
		4'	THIO-T 9ml+ 5Fu 1 ml	C. sporogenes 100 UFC	
		T4'	THIO-T 9 ml	C. sporogenes 100 UFC	
Levures, moisissures	5j /20-25 °C	5	TSB-T 9ml+ 5Fu 1 ml	C. albicans 10 UFC	
		T5	TSB-T 9ml	C. albicans 10 UFC	
		5'	TSB-T 9ml+ 5Fu 1 ml	C. albicans 100 UFC	
		T5'	TSB-T 9ml	C. albicans 100 UFC	
		6	TSB-T 9ml+ 5Fu 1 ml	A. niger 10 UFC	
		T6	TSB-T 9ml	A. niger 10 UFC	
		6'	TSB-T 9ml+ 5Fu 1 ml	A. niger 100 UFC	
		T6'	TSB-T 9ml	A. niger 100 UFC	

THIO-T=Thioglycolate avec résazurine -
bouillon 9 ml

Lot :

TSB-T = Trypcase soja-bouillon 9 ml

Lot :

Souches	Référence
S. aureus	ATCC6538
B. subtilis	ATCC6633
P. aeruginosa	ATCC9027
C. sporogenes	ATCC19404
C. albicans	ATCC10231
A. niger	ATCC16404

* : noter par + tout résultat positif indiquant une croissance microbienne
clairement observable et visuellement comparable à celle observée avec le
témoin positif

Fait le :

Par :

(1) Monographie Pharmacopée européenne 3^{ème} édition, 2000

Annexe 3 : Test de validation de l'essai de stérilité (5 mg de 5 FU par tube)



Pharmacie UPCC VN-SF Février 2008 Tél : 03 87 55 38 93 FAX : 03 87 55 39 01

Test de validation d'un essai de stérilité mis en place pour l'activité de "dose-banding" (1)

Envoyé le par :

Ensemencer chaque tube avec la quantité de la souche déterminée et incuber à la température et au temps indiqué .

Destinataire : Mme DIDION (laboratoire de bactériologie)

Essai à 5 mg de 5 fluorouracile

Germe	Incubation	N° de tube	Nature du milieu	Qté Souche test	Résultats *
Bactéries aérobies	3j /30-35 °C	1	THIO-T 9ml+ 5Fu 0,1 ml	S. aureus 10 UFC	
		T1	THIO-T 9ml	S. aureus 10 UFC	
		1'	THIO-T 9ml+ 5Fu 0,1 ml	S. aureus 100 UFC	
		T1'	THIO-T 9 ml	S. aureus 100 UFC	
		2	THIO-T 9ml+ 5Fu 0,1 ml	B. subtilis 10 UFC	
		T2	THIO-T 9ml	B. subtilis 10 UFC	
		2'	THIO-T 9mL+ 5Fu 0,1 ml	B. subtilis 100 UFC	
		T2'	THIO-T 9ml	B. subtilis 100 UFC	
		3	THIO-T 9ml + 5Fu 0,1 ml	P. aeruginosa 10 UFC	
		T3	THIO-T 9ml	P. aeruginosa 10 UFC	
		3'	THIO-T 9ml+ 5Fu 0,1 ml	P. aeruginosa 100 UFC	
		T3'	THIO-T 9ml	P. aeruginosa 100 UFC	
Bactéries anaérobies	3j/ 30-35 °C	4	THIO-T 9ml+ 5Fu 0,1 ml	C. sporogenes 10 UFC	
		T4	THIO-T 9 ml	C. sporogenes 10 UFC	
		4'	THIO-T 9ml+ 5Fu 0,1 ml	C. sporogenes 100 UFC	
		T4'	THIO-T 9 ml	C. sporogenes 100 UFC	
Levures, moisissures	5j /20-25 °C	5	TSB-T 9ml+ 5Fu 0,1 ml	C. albicans 10 UFC	
		T5	TSB-T 9ml	C. albicans 10 UFC	
		5'	TSB-T 9ml+ 5Fu 0,1 ml	C. albicans 100 UFC	
		T5'	TSB-T 9ml	C. albicans 100 UFC	
		6	TSB-T 9ml+ 5Fu 0,1 ml	A. niger 10 UFC	
		T6	TSB-T 9ml	A. niger 10 UFC	
		6'	TSB-T 9ml+ 5Fu 0,1 ml	A. niger 100 UFC	
		T6'	TSB-T 9ml	A. niger 100 UFC	

THIO-T=Thioglycolate avec résazurine -
bouillon 9 ml

Lot :

TSB-T = Trypcase soja-bouillon 9 ml

Lot :

Souches	Référence
S. aureus	ATCC6538
B. subtilis	ATCC6633
P. aeruginosa	ATCC9027
C. sporogenes	ATCC19404
C. albicans	ATCC10231
A. niger	ATCC16404

* : noter par + tout résultat positif indiquant une croissance microbienne clairement observable et visuellement comparable à celle observée avec le témoin positif

Fait le :

Par :

(1) Monographie Pharmacopée européenne 3^{ème} édition, 2000

Annexe 4 : Registre des échantillons de l'échantillothèque

 Centre Hospitalier Régional METZ-THIONVILLE	PREPARATION D'UN LOT DE SERINGUES DE 5 FLUOROURACILE EN « DOSE BANDING »
Date : Février 2008 Edition : 1	Mise en échantillothèque des échantillons des différents lots de « Dose Banding » fabriqués.

1. OBJET	Décrire la procédure de mise en échantillothèque des échantillons de chaque lot de « Dose banding »: fabriqué.
2. DOMAINE D'APPLICATION	Secteur UPCC Préparateurs et pharmaciens

	REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
NOM	Sidonie FAURE	Aura KHALIFE	Véronique NOIREZ
FONCTION	Externe en pharmacie	Pharmacien assistant	Pharmacien praticien
DATE	Janvier 2008	Février 2008	Février 2008
VISA			

Registre des échantillons de l'échantillothèque

Le registre des échantillons de l'échantillothèque comporte différents renseignements :

Lors de chaque entrée, les informations suivantes sont à renseigner :

- La dénomination de l'échantillon et son numéro de lot
- Un numéro d'ordre qui est reporté sur l'étiquette du conditionnement de l'échantillon
- La date de l'échantillonnage
- Le nombre d'unités entrées avec indication de la date d'entrée

Lors de chaque sortie, les informations suivantes sont à renseigner :

- La dénomination des échantillons prélevés et son numéro de lot
- Le nombre d'échantillons prélevés
- Les raisons du prélèvement
- La date de sortie

Les échantillons sont à conserver pour une durée au moins égale à leur date limite d'utilisation augmentée d'un an.

Dans le cas du 5 fluorouracile, les échantillons sont à conservés à l'abri de la lumière dans un sachet noir sur lequel seront reportées les informations suivantes :

- Dénomination DB 5FU mg = ...ml
- N° lot, -N° d'ordre de l'échantillon
- Fait le : à conserver jusqu'au :
- Périmé le : Nombre d'unités entrées : Le :



PREPARATION D'UN LOT DE SERINGUES DE 5 FLUOROURACILE EN « DOSE BANDING »

Date : Février 2008
Edition : 1

Mise en échantillothèque des échantillons des différents lots de « Dose
Banding » fabriqués.

Entrées dans l'échantillothèque

Coller l'étiquette
correspondant au lot

Numéro d'ordre de l'échantillon :
(À reporter sur l'échantillon)
Date d'échantillonnage :
Date de fin d'échantillonnage :
Nombre d'unités entrées :
Date d'entrée :

Coller l'étiquette
correspondant au lot

Numéro d'ordre de l'échantillon :
(À reporter sur l'échantillon)
Date d'échantillonnage :
Date de fin d'échantillonnage :
Nombre d'unités entrées :
Date d'entrée :

Coller l'étiquette
correspondant au lot

Numéro d'ordre de l'échantillon :
(À reporter sur l'échantillon)
Date d'échantillonnage :
Date de fin d'échantillonnage :
Nombre d'unités entrées :
Date d'entrée :

Coller l'étiquette
correspondant au lot

Numéro d'ordre de l'échantillon :
(À reporter sur l'échantillon)
Date d'échantillonnage :
Date de fin d'échantillonnage :
Nombre d'unités entrées :
Date d'entrée :



**PREPARATION D'UN LOT DE SERINGUES DE 5 FLUOROURACILE
EN « DOSE BANDING »**

**Date : Février 2008
Edition : 1**

**Mise en échantillothèque des échantillons des différents lots de « Dose
Banding » fabriqués.**

Sorties de l'échantillothèque

La dénomination de l'échantillon prélevé et son numéro de lot :

Le nombre d'échantillon prélevés :

Les raisons du prélèvement :

La date de sortie :

La dénomination de l'échantillon prélevé et son numéro de lot :

Le nombre d'échantillon prélevés :

Les raisons du prélèvement :

La date de sortie :

La dénomination de l'échantillon prélevé et son numéro de lot :

Le nombre d'échantillon prélevés :

Les raisons du prélèvement :

La date de sortie :

La dénomination de l'échantillon prélevé et son numéro de lot :

Le nombre d'échantillon prélevés :

Les raisons du prélèvement :

La date de sortie :

La dénomination de l'échantillon prélevé et son numéro de lot :

Le nombre d'échantillon prélevés :

Les raisons du prélèvement :

La date de sortie :

Annexe 5 : Certificat de destruction

 Centre Hospitalier Régional METZ-THIONVILLE	PREPARATION D'UN LOT DE SERINGUES DE 5 FU EN « DOSE BANDING »
Date : Février 2008 Edition : 1	Destruction d'un lot non conforme

1. OBJET	Décrire la procédure de destruction d'un lot de seringues de 5FU préparé en « Doses Banding »
2. DOMAINE D'APPLICATION	Secteur UPCC Préparateurs en pharmacie et pharmaciens

	REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
	Sidonie FAURE	Aura KHALIFE	Véronique NOIREZ
FONCTION	Externe en pharmacie	Pharmacien assistant	Pharmacien praticien
DATE	Février 2008	Février 2008	Février 2008
VISA			

Lors de la destruction d'un lot ou d'une unité de lot, les renseignements suivants sont à renseigner et à conserver dans le dossier de lot.

Les unités détruites devront être évacuées dans un conteneur jaune.

Désignation : ...Fluorouracile mg = ...ml

N° lot :

Date de fabrication :

Date de péremption :

Nombre d'unités détruites :

Raison de la destruction :;

Date de destruction :

Personne ayant réalisé la destruction:.....Signature :



Annexe 6: Procédure de maitrise de la non-conformité

	"Dose-banding"(DB) de médicaments anticancéreux Maitrise de la non conformité	Réf : XXXX
		Date : 12/2009
		Edition : 1

OBJET	Définir le terme de rappel de lot et décrire la procédure mise en œuvre pour appliquer cette décision
DOMAINE D'APPLICATION	Secteur de préparation des "Dose-banding" de médicaments anticancéreux Pharmaciens et préparateurs
SOMMAIRE	<u>1. Définition</u> <u>2. Le rappel de lot : Quand, Pourquoi, Par qui ?</u> <u>3. Processus de rappel de lot</u> <u>4. Schéma récapitulatif de la gestion d'une anomalie et d'un éventuel rappel de lot</u> <u>Annexe 1 : Rapport de notification</u> <u>Annexe 2 : Fiche de liaison de rappel de lot</u> <u>Annexe 3: Rapport consécutif au rappel d'un lot de préparations hospitalières de médicaments anticancéreux à doses standardisées : "Dose-banding"</u>

	REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
NOM	Sidonie. FAURE	Aura KHALIFE	Véronique NOIREZ
FONCTION	Etudiante en thèse	Pharmacien assistant	Pharmacien praticien
DATE	Décembre 2009		
VISA			

1. Définition

Le rappel de lot est défini dans les BPP de 2007, comme étant la décision prise pour retirer du marché un ou plusieurs lots de préparations et la procédure mise en œuvre pour appliquer cette décision.

2. Le rappel de lot : Quand, Pourquoi, Par qui ?

Le rappel de lot intervient après la libération des lots et peut être décidé suite à :

- Des anomalies et incidents éventuels survenus au cours de la conservation ou de l'administration
- Des réclamations éventuelles relevées dans le dossier de lot de préparation.
- Des suspicions ou identifications de problèmes, d'événements indésirables susceptibles de mettre en danger la vie des patients
- Tout autre élément jugé comme important par la personne compétente et justifiant cette décision

Tout commence donc par la notification du problème qui est ensuite prise en compte par le pharmacien responsable. Ce dernier procède alors à l'analyse des faits, en mesure les risques et prend sa décision. Deux solutions sont alors possibles :

- a. Le pharmacien ne procède pas au rappel de lot. Il doit cependant mettre en œuvre des mesures correctrices et/ ou préventives afin que le problème soit résolu et qu'il ne survienne pas à nouveau.

Le pharmacien doit alors écrire un **rapport de notification** qui consigne le problème relevé et les mesures prises (annexe 1). Ce rapport devra être conservé dans le dossier du lot correspondant.

- b. Le pharmacien procède à un rappel de lot. Le processus de rappel de lot peut alors débuter

3. Processus de rappel de lot

- a. Le pharmacien envoie alors une, **fiche de liaison de rappel de lot en 2 feuillets** (annexe 2) aux différentes PUI clientes ayant reçu le lot de dose-banding de médicaments anticancéreux incriminé.

Cette fiche stipule, sur le premier feuillet, les références du lot rappelé, la raison du rappel de lot, les mesures de précautions à prendre. Le deuxième feuillet de cette fiche, doit être complété par les PUI clientes et retourné en compagnie des unités de traitement (UT), au fournisseur de dose-banding de médicaments anticancéreux dans les plus brefs délais.

Il veille ensuite au retour des deuxièmes feuillets et des UT par les PUI clientes dans les plus brefs délais. Il doit mettre tout en œuvre pour les récupérer le plus rapidement possible.

Attention : Une fois les UT du lot rappelé retournées, celles-ci devront être identifiées "UT retournées suite à un rappel de lot", en attente de prise de décision par le pharmacien responsable.

Elles devront par conséquent être isolées des autres UT présentes dans les locaux.

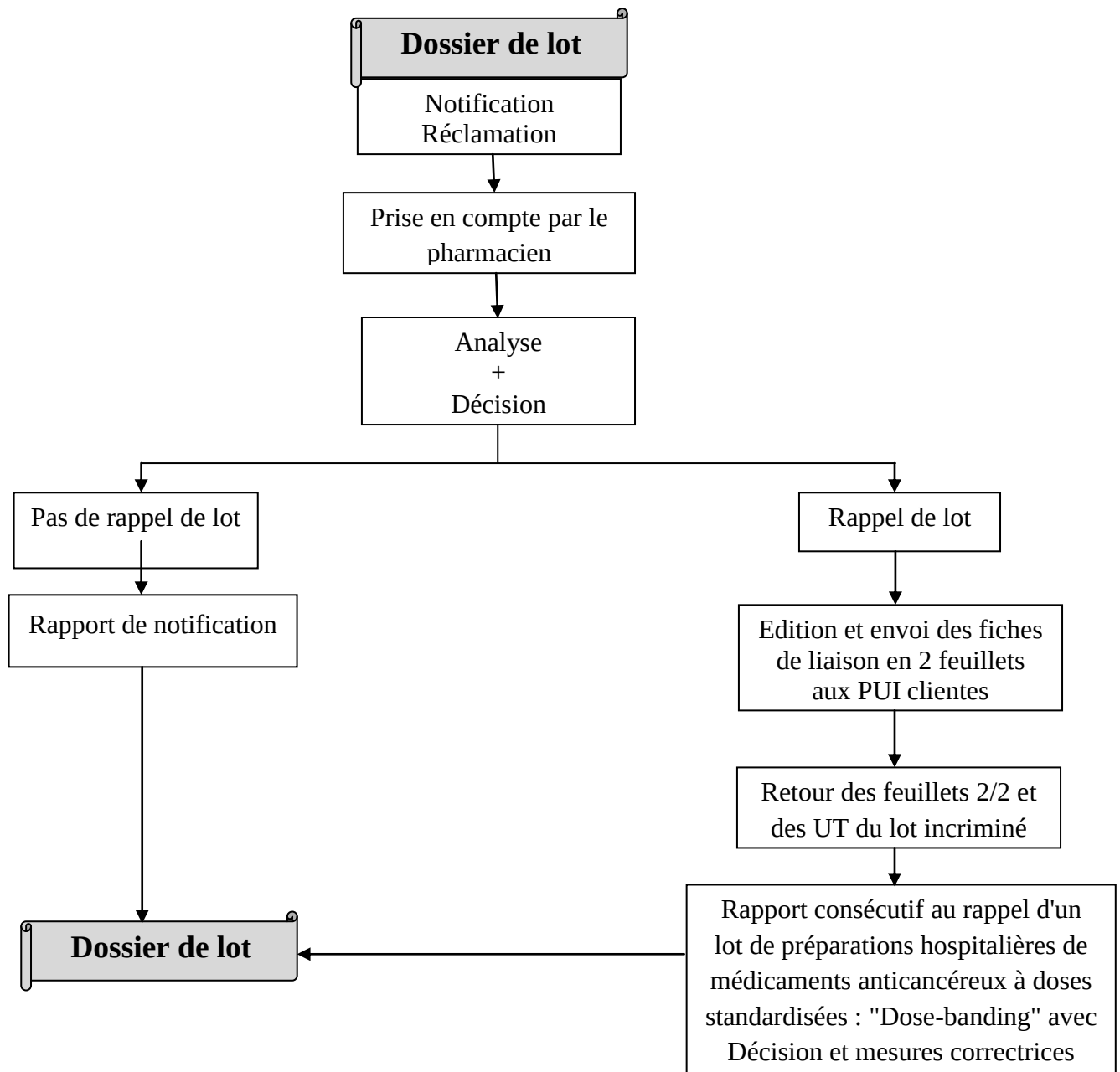
- b. Le pharmacien établit ensuite un rapport dit "**Rapport consécutif au rappel d'un lot de préparations hospitalières de médicaments anticancéreux à doses standardisées : "Dose-banding"** (Annexe 3).

Ce rapport doit être écrit par le pharmacien responsable de la fabrication des DB, dès la prise de décision du rappel, et doit contenir les éléments suivants :

- Identification du lot rappelé
- Données relatives au rappel (date, cause, personne ayant effectué le rappel)
- Suivi des fiches de liaison transmises aux PUI
- Bilan des feuillets 2/2 des fiches de liaison
- Bilan comparatif des quantités distribuées et récupérées
- Mesures prises suite au rappel du lot (actions correctives et délai de mise en œuvre, modification des procédures...) afin d'éviter que le problème constaté ne se reproduise (BPP 2007).

Le pharmacien ajoute ensuite ses commentaires et remarques, puis il date et signe le rapport qui devra être conservé dans le dossier du lot incriminé.

4. Schéma récapitulatif de la gestion d'une anomalie et d'un éventuel rappel de lot



Annexe 1 : Rapport de notification

Rapport de notification concernant un lot de préparations hospitalières de
médicaments anticancéreux à doses standardisées :

"Dose-banding"

(Rapport à conserver dans le dossier de lot correspondant)

1. Identification du lot :

PA:
Dose: mg = ...ml
Seringue voie IV
Conservation : ☐ T ambiante ☐ +2 à +8 °C
Fabriqué le :
N° lot :
Périmé le :

2. Identification de la notification: En fonction de sa nature, compléter la partie du tableau correspondante

Anomalie et incidents au cours de la préparation (Se reporter au document 7 du dossier de lot)		Réclamations (Se reporter au document 8 du dossier de lot)	
Date		Date	
Détail		Nature de la réclamation	
Déclarant		Origine	
Fiche d'incident N°		N° d'enregistre- ment	

This image shows a full page of white paper with horizontal dotted lines, typical of primary school handwriting practice paper. The lines are evenly spaced and run across the entire width of the page. There are no margins, text, or other markings present.

This image shows a full page of white paper with horizontal dotted lines, typical of primary school handwriting practice paper. The lines are evenly spaced and extend across the entire width of the page. There are no margins, text, or other markings present.

Nom et signature du pharmacien responsable de la fabrication de DB

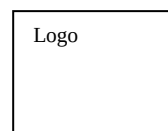
Annexe 2 : Fiche de liaison de rappel de lot

Destinataires : PUI clientes

Date du rappel de lot:.....

Fiche de rappel n°

N°lot rappelé:.....



Adresse :

Tel :

Fax :

E-mail :

Contact :..... *Pharmacien responsable de la fabrication des DB*

Fiche de liaison : Rappel de lot des préparations hospitalières de médicaments anticancéreux à doses standardisées : Dose-Banding

En raison de :

.....
.....
.....
.....

Il a été décidé de procéder au rappel du lot suivant :

PA:
Dose: mg = ...ml
Seringue voie IV
Conservation : ☐ T ambiante ☐ +2 à +8 °C
Fabriqué le :
N° lot :
Périmé le :

Merci de bien vouloir :

1. Arrêter immédiatement la dispensation et/ ou l'administration des unités de ce lot
2. Effectuer un bilan des unités reçues/ dispensées/ administrées/ encore en stock et remplir le feuillet 2/2
3. Nous retourner les unités thérapeutiques restant dans votre PUI **dans les plus brefs délais** (cf feuillet 2/2)

Pharmacien responsable de la fabrication des dose-banding :.....

Feuillet 1/2

Identification du lot rappelé :

PA:
Dose: mg =.....ml
Seringue voie IV
Conservation : ☐ T ambiante ☐ +4à +8 °C
Fabriqué le :
N° lot :
Périmé le :

En vue d'établir notre rapport de rappel de lot, merci de bien vouloir compléter les informations ci-dessous :

Nombre d'unités thérapeutiques (UT) reçues	
Date de réception	
Nombre d'UT dispensées et administrées aux patients	
Nombre d'UT dispensées et non administrées (récupérées par la PUI cliente)	
Nombre d'UT non dispensées restant en stock à la date du rappel de lot	
Nombre d'UT retournés au fournisseur	

Commentaires

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Date :

Centre hospitalier concerné :

Nom et signature de la personne ayant effectué le décompte et le retour des UT :

*Merci de garder 1 copie de ce document et de nous renvoyer l'original accompagné des UT retournées, dans **les plus brefs délais**.*

Pharmacien responsable de la fabrication des dose-banding :

Feuillet 2/2

Rapport consécutif au rappel d'un lot de préparations hospitalières de médicaments anticancéreux à doses standardisées :
"Dose-banding"
(Rapport à conserver dans le dossier de lot correspondant)

- PA:
- Dose: mg = ...ml
- Seringue voie IV
- Conservation : ☐ T ambiante ☐ +2 à +8 °C
- Fabriqué le :
- N° lot :
- Périmé le :

- | Hôpital | Pharmacien
responsable des DB | Date et mode *de
transmission | Date de retour du
feuillet 2/2 |
|---------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |

144

- Bilan effectué grâce aux feuillets 2/2 des fiches de rappel :

		Nombre d'unités thérapeutiques (UT)			
Hôpital	Pharmacien responsable DB	reçues + date de réception	dispensées	administrées	non dispensées, retournées au fournisseur

- Décompte des UT effectué par le fabricant, bilan comparatif des unités distribuées et récupérées

Nombre d'UT fabriquées			
Date de fabrication			
Nombre d'UT consommées pour les contrôles			
Nombre d'UT mises en échantillothèque			
Nombre d'UT disponibles pour la distribution **			
Nombre d'UT distribuées	Destinataire (PUI)		
	Date d'expédition		
Nombre total d'UT dispensées par les PUI			
Nombre total d'UT administrées			
Nombre total d'UT non dispensées, retournées au fournisseur par les PUI			

(**Nombre d'UT disponibles pour la distribution = Nombre d'UT fabriquées-(Nombre d'UT consommées pour les contrôles+ Nombre d'UT mises en échantillothèque))

Commentaires :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Mesure(s) prise(s) suite au rappel de lot :

- ☐ Surveillance accrue des patients ayant reçu des UT du lot incriminé (lettre au prescripteur à joindre à ce rapport)
- ☐ Analyses complémentaires sur les UT retournées (préciser, et joindre les résultats à ce rapport)
- ☐ Destruction du lot (joindre certificat correspondant)
- ☐ Autres, préciser :

.....

.....

.....

.....

Commentaires :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Date :

Nom et signature du pharmacien responsable de la fabrication de DB

Annexe 7 : Présentation du projet de Dose-Banding au service d'oncologie

Dose banding (dose standardisée)

Pourquoi, comment ?

Sidonie Faure, Pharmacie UPCC, le
18/01/08

Pourquoi une nouvelle activité ?

- Augmentation de l'activité de préparation → Saturation
- Modification des organisations des services → Amplitude horaire → heures supplémentaires
- Augmentation du délai de mise à disposition et temps d'attente
- Les DB semblent être une réponse possible à ces problèmes

Pourquoi cette nouvelle activité ?

- Optimiser la préparation
- Améliorer les délais de mise à disposition des traitements
- Diminuer l'attente des patients
- Dose banding of cytotoxic drug : a new concept in cancer chemotherapy (Plumridge R, Sewell G) (2001)
- Dose banding of gemcitabine (Leth-Miller D, Msc Pharm) 2005
- Dose banding of chemotherapy doses at the Juravinski Cancer Centre (2006)
- Dose banding of carboplatin (Kaestner S, Sewell G) (2007)

Définition

- Dose Banding :
 - Dose standardisée
 - Le principe est de définir des intervalles (+/- 5%) centrés sur cette dose standardisée
 - Dose calculée située dans l'intervalle défini précédemment
 - Préparations par lot, d'avance d'où prêtes à l'emploi

Cible de l'étude pilote

- Le 5 FU
- Car : molécule largement utilisée dans de nombreux protocoles : FEC, Folfiri, Folfex (~ 70 préparations par mois (600 à 900 mg)) et peu onéreuse

Situation actuelle

- Préparation des doses de 5 FU (~600mg à 900mg) en poches de NaCl 100ml

Nouvelle activité

- 5 FU en seringue de produit pur et non plus en poche
- Prescription reste basée sur le calcul de la surface corporelle → dose calculée
- On regarde dans quel intervalle de dose standardisée se trouve la dose calculée

Nouvelle activité Intervalle de couverture

DB (mg)	Intervalle couvert (mg)
600	570-630
700	665-735
800	760-840
900	855-945

Administration au patient

- En pratique, il y a un volume mort (VM) non administré au patient, qui reste dans la tubulure
- VM estimé au minimum à 5 ml pour une poche de 100ml
- Soit, pour une poche de 5FU à 650 mg, 32.5 mg de 5FU non administrés au patient

Volume mort de la tubulure (VM)

Dose prép (mg)	VM (mg)	dose admi (mg)	DB (mg)
650	28,4	611,6	600
750	32,6	717,4	700
850	36,3	813,7	800
950	39,9	910,1	900

Nouvelle activité

- Préparation, à la pharmacie UPPC de seringues de 5 FU produit pur à
- 600mg
- 800 mg
- 100mg

Nouvelle activité

- Combinaison d 'au maximum 2 seringues (600+100=700 et 800+100=900)
- Combinaison jusqu 'à 4 seringues pour une dose (hôpital de Birmingham)
(Pharmaceutical Journal, 2000)

Circuit d 'organisation

- Prescription pour les doses de 5 FU de 600 mg à 900 mg arrondie à la Dose standardisée correspondante
- Dispensation de 1 à 2 seringues maximum
- Administration en bolus en même temps que le soluté de rinçage (robinet 3 voies) en 1 à 2 minutes (dossier du CNHIM)

Conclusion

- Merci de votre attention
- Vos questions ?
- Vos commentaires

Annexe 8 : Tableau de correspondance dose calculée / dose-banding correspondante

Dose calculée	DB proposée	Ecart à la DB
550	600	-8,30%
560	600	-6,70%
570	600	-5,0%
580	600	-3,3%
590	600	-1,7%
600	600	0,0%
610	600	1,7%
620	600	3,3%
630	600	5,0%
640	600	6,6%
650	600 ou 700	8,3% ou - 7,1%
660	600 ou 700	10% ou - 5,7%
670	700	-4,3%
680	700	-2,8%
690	700	-1,4%
700	700	0,0%
710	700	1,4%
720	700	2,8%
730	700	4,3%
740	700	5,7%
750	700 ou 800	7,1% ou - 6,3%
760	800	-5,0%
770	800	-3,8%
780	800	-2,5%
790	800	-1,3%
800	800	0,0%
810	800	1,3%
820	800	2,5%
830	800	3,8%
840	800	5,0%
850	800 ou 900	6,2% ou - 5,5%

Dose calculée	DB proposée	Ecart à la DB
860	900	-4,4%
870	900	-3,3%
880	900	-2,2%
890	900	-1,1%
900	900	0,0%
910	900	1,1%
920	900	2,2%
930	900	3,3%
940	900	4,4%
950	900	5,5%
960	900	6,7%
970	900	7,8%
980	900	8,9%

Annexe 9 : Notice explicative concernant l'utilisation des "dose-banding" à l'attention des infirmières

Etude pilote : « Dose banding » de 5 FU

Qu'est-ce qu'une « Dose-banding »

Dose Banding (DB) = Dose standardisée, préparée en série à l'UPCC
Seringues prêtes à l'emploi, en stock à l'UPCC, disponibles de suite

Pourquoi les « Dose Banding »?

Pour optimiser la préparation
Pour améliorer les délais de mise à disposition des traitements
Pour diminuer l'attente des patients

Molécule et dosage ciblés

5 FU sous formes de bolus IV aux doses de 600, 700, 800 et 900 mg

Protocoles concernés

FEC, Folfiri, Folfox

Ce qui change

Situation actuelle	Situation avec « Dose-banding »
Poche de NaCl 100ml de 5FU	Seringues de 5FU produit pur
Dose entre 600 et 900 mg : préparation de la dose exacte par patient	Doses standardisées à 600, 700, 800 et 900mg 600 mg :1 seringue à 600mg (12 ml) 700 mg :1 seringue à 600mg (12 ml) +1 seringue à 100 mg(2ml) 800 mg :1 seringue à 800 mg (16 ml) 900 mg :1 seringue à 800 mg (16ml) + 1 seringue à 100 mg (2ml) Soit au maximum 2 seringues par patient
Administration en perfusion IV courte (~10 min)	1) Branchement du soluté de rinçage +tubulure avec robinet 3 voies 2) Injection intratubulaire IV bolus en 1 à 2 minutes par seringues.

Merci de votre collaboration et de nous donner votre avis par le questionnaire ci-joint.
L'équipe de la Pharmacie UPCC

Annexe 10 : Matériel à commander et à préparer



Hôpital Bon Secours
CHR Metz-Thionville
Pharmacie UPCC

Préparation d'une série de 60 seringues en "Dose-banding"

VN, SF Avril 08

Date	Matériel à prévoir/ commander	Nombre d'unité	"Dose-banding" 800mg		"Dose-banding" 600mg		"Dose-banding" 100mg	
			Commandé	Préparé	Commandé	Préparé	Commandé	Préparé
J-8	Matériel manipulation							
	Etiquettes (Alhom)	75						
	Tubulure ref 11 (Baxa)	1						
	Connecteur	4						
	Flacon de Redon 250ml	1						
	Seringues 30 ou 5 ml	60						
	Bouchons	60						
	Sachets 250	60						
	Compresses	1 boîte						
	Champs	3						
	Aiguilles	5						
	Panier 50*25	2						
	Housse stérile pompe	1						
	Champ adhésif stérile	2						
J-8	Essai de stérilité							
	Bouillon TSB -T 9ml	6						
	Bouillon THIO-T 9ml	6						
J-8	Media-fill							
	NaCl 250 ml	1						
	Bouillon TSB -T 100ml	1						
	Seringues 30 ou 5 ml	4						
	Bouchons	4						
J-8	Contrôles microbiologiques							
	Bouillon TSB-T 9ml	3						
	Ecouvillons	3						
	NaCl 250 ml	1						
	MAS							
	Gélose	1						

Annexe 11 : Commande des étiquettes des seringues de DB



Hôpital Bon Secours
CHR Metz-Thionville
Pharmacie UPCC

SF, VN
Mai 2008

Objet : Commande d'étiquettes (6,3 x 3,8 cm) pour les séries de préparations des « dose-banding » de 5 fluorouracile.

Demande à faxer au 3709

Pourriez-vous s'il vous plaît nous éditer les étiquettes suivantes (nom des fichiers fluorouracile 800mg=16ml, ou 600mg=12 ml, ou 100mg=2ml). Merci.

Pharmacie CHR Metz Bon Secours

Fluorouracile 800 mg = 16 ml

Seringue voie IV

Conservation à température ambiante

Fait le :

N°ordonnancier :

Périmé le :

Liste I

Respecter les doses prescrites

X 75

Pharmacie CHR Metz Bon Secours

Fluorouracile 600 mg = 12 ml

Seringue voie IV

Conservation à température ambiante

Fait le :

N°ordonnancier :

Périmé le :

Liste I

Respecter les doses prescrites

X 75

Pharmacie CHR Metz Bon Secours

Fluorouracile 100 mg = 2 ml

Seringue voie IV

Conservation à température ambiante

Fait le :

N°ordonnancier :

Périmé le :

Liste I

Respecter les doses prescrites

X 75

Pharmacie UPCC
Tel : 3893

Annexe 12 : Procédure de répartition des tâches

 Centre Hospitalier Régional METZ-THIONVILLE	Préparation d'un lot de 60 seringues de 5 fluorouracile en « Dose-banding »
Date : Mai 2008 Edition : 1	Répartition des tâches : qui fait quoi ?

1. OBJET	Décrire les tâches effectuées par les préparateurs et le pharmacien au cours d'une séance de fabrication
2. DOMAINE D'APPLICATION	Secteur UPPC Pharmaciens et préparateurs

	REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
NOM	Sidonie FAURE	Aura KHALIFE	Véronique NOIREZ
FONCTION	Externe en pharmacie	Pharmacien assistant	Pharmacien praticien
DATE	Mai 2008	Mai 2008	Mai 2008
VISA			

	Préparateur 1	Préparateur 2	Pharmacien
La veille	Commander le matériel (voir avec le pharmacien)		Commander le matériel et les étiquettes
	Préparer le matériel, Laver la pompe, l'emballer dans son sachet stérile		
Le jour de la préparation	Préparer le matériel pour les prélèvements microbiologiques, l'essai de stérilité, et le test du média-fill Noter les numéros de lot dans le dossier de lot (p 2, et p10 à 13) Au cours de la matinée, entrer sous l'isolateur tout le matériel nécessaire, puis déballer sous l'isolateur les bouchons et les seringues, les mettre dans des sachets radiostérilisés		
	Brancher la pompe	Réaliser le prélèvement d'air avec le MAS 100	
	Purger et calibrer la pompe		
	Remplir les seringues	Lire le volume des seringues Mettre en sachets radiostérilisés Mettre de côté 6 seringues et réaliser l'essai de stérilité	Compléter le doc 5.5 : Enregistrer les volumes de chaque seringue annoncés par le préparateur 2 (contrôle visuel du remplissage des seringues)
	Réaliser les contrôles microbiologiques et le test du média-fill	Sortir les seringues de l'isolateur, sceller les sachets à l'extérieur	Mettre le lot en quarantaine, Mettre 2 unités en échantillothèque
	Démonter et jeter la tubulure, nettoyer le poste de travail		Finir de compléter le dossier de lot
			Mettre de coté la seringue pour l'essai de teneur (Multispec)
		Mettre à l'étuve, les tubes de bouillon et les seringues du test media-fill	Faire la sortie des flacons de 5FU sur « Pharma® » et « Chimio® » Compléter le fichier de suivi d'activité (statistiques)
3, 6, 7 et 14 jours après			Contrôler les prélèvements microbiologiques et l'essai de stérilité, l'essai de teneur, valider ou refuser le lot (Si refus du lot, se reporter à la procédure spécifique)
Libération du lot/ Dispensation	Déplacer les seringues en zone disponibles à la dispensation (Poste cueillette médicament)		Commander les étiquettes nominatives, donner le feu vert pour le transfert des seringues en zone de stockage des médicaments
	Pour chaque DB dispensée, inscrire une ligne dans le fichier de statistiques		
	Suivre l'état du stock d'un lot et planifier la fabrication suivante avec le pharmacien		Suivre l'état du stock et planifier la fabrication suivante

Annexe 13 : Procédure pharmacien relative à l'activité des Dose-banding de 5 FU

	« DOSE-BANDING » DE 5 FLUOROURACILE
Date :Mai 2008 Edition : 1	Rôle du pharmacien lors d'une série de fabrication de 5 fluorouracile en « dose-banding »

1. OBJET	Décrire les différentes tâches pharmaceutiques du circuit de fabrication-dispensation des « dose-banding »
2. DOMAINE D'APPLICATION	Secteur UPCC Pharmaciens

	REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
NOM	Sidonie FAURE	Aura KHALIFE	Véronique NOIREZ
FONCTION	Externe en pharmacie	Pharmacien assistant	Pharmacien praticien
DATE	Mai 2008	Mai 2008	Mai 2008
VISA			

1. Avant une séance de fabrication

Planifier la séance et s'assurer que tout le matériel a été commandé pour le jour J.
Commander les étiquettes (n°ordonnancier, date de péremption = date de fabrication+112j)

2. Lors d'une séance de fabrication

- Remplir les différents documents du dossier de lot
- Superviser la séance de fabrication en pièce de fabrication.
- S'assurer de la réalisation des différents contrôles
- Mettre le lot en quarantaine
- Mettre 2 unités en échantillothèque, remplir le registre correspondant, et compléter l'étiquette à coller sur le sachet noir pour la conservation à l'abri de la lumière
- Mettre de côté la seringue pour l'essai de teneur sur Multispec

3. Après une séance de fabrication

- Faire la sortie sur le logiciel PHARMA du nombre exact de flacons utilisés pour la préparation d'un lot de 60 seringues en « dose-banding ». (UF 3313)
- Inscrire dans le fichier EXCEL de suivi de l'activité (dossier stats) le numéro de lot, la date de fabrication (date, année, mois), le service : pharmacie, la DCI : fluorouracile, le nombre de flacons utilisé, la dose, le nombre de préparations jetées, le protocole : Dose-banding, T2A :0, Prep : 60
- Attendre les résultats des différents contrôles, libérer ou refuser le lot
- Pour libérer le lot, compléter le nombre de seringues jetées dans le fichier EXCEL de statistiques : 9 pour les contrôles (6 stérilité et 2 échantillothèque + 1 teneur) + x non-conformités
- Commander les étiquettes nominatives préimprimées au n° de lot libéré (nombre d'étiquettes = nombre de seringues libérées x 3)
- Donner le feu vert pour transférer les seringues en zone disponible à la dispensation

4. Dispensation des « dose-banding » de 5 FU

- Validation pharmaceutique de la prescription de 5 fluorouracile en « dose-banding » pour les protocoles concernés
- Vérifier l'exactitude de la « dose-banding » prescrite avec tableau de correspondance dose calculée / « dose-banding correspondante »
- Compléter par seringue délivrée 3 étiquettes (soit 6 étiquettes, si 2 jours de traitement) au nom du patient et à la date d'administration du traitement, noter le(s) numéro(s) de lot de la (ou les) seringue(s) sur la prescription
 - Coller 1 étiquette (ou 2) sur la prescription
 - Transmettre les 2(ou 4) autres aux préparateurs avec le dossier du patient
- Pour chaque patient, une ligne doit être saisie dans le fichier de statistique par les préparateurs (cf. procédure préparateur).

Annexe 14 : Commande d'étiquettes nominatives

	Hôpital Bon Secours CHR Metz-Thionville Pharmacie UPCC	SF, VN Mai 2008
---	--	--------------------

Objet : Commande d'étiquettes nominatives (format 6,3x3,8 cm) pour les séries de préparations des « dose-banding » de 5 fluorouracile.

Demande à faxer au 3709

Pourriez-vous s'il vous plaît nous éditer les étiquettes suivantes (nom des fichiers : Fluorouracile 800 mg nominatif ou 600 mg ou 100 mg), merci.

Pharmacie CHR Metz Bon Secours
Nom du patient :
Fluorouracile seringue IV 800 mg
A administrer le :
Périmé le :
N°ordonnancier :
Service :UMA
Conservation à température ambiante
Liste I
Respecter les doses prescrites

X

Pharmacie CHR Metz Bon Secours
Nom du patient :
Fluorouracile seringue IV 600 mg
A administrer le :
Périmé le :
N°ordonnancier :
Service : UMA
Conservation à température ambiante
Liste I
Respecter les doses prescrites

X

Pharmacie CHR Metz Bon Secours
Nom du patient :
Fluorouracile seringue IV 100 mg
A administrer le :
Périmé le :
N°ordonnancier :
Service : UMA
Conservation à température ambiante
Liste I
Respecter les doses prescrites

X

Pharmacie UPCC
Tel : 3893

Annexe 15 : Exemple d'une ordonnance avec DB

Date : 21/04/2008 09:41 Page : 1 / 1

CHR METZ - THIONVILLECHR - Met		PRESCRIPTION CHIMIOThERAPIE		M-Onco HJ UF 6008	
Homme né le : 02/04/1936 (72 ans 1 mois) N° Id. Patient : Dossier patient :		Prot. Classique FOLFOX 4 H de Jour		Cure 5 Jour 1 = 21/04/2008	
		Poids (kg) : 66,00 Taille (cm) : 167 S. corp. (m²) : 1,74 colon		Prescrit le 21/04/2008 par : Inclusion par : V. Phar :	

Jour : 1		Date : 21/04/2008							
D.C.I.	Dose Prot.	Nb	Réduc.	Dose Prescrit	Solvant	Voie	Heure	Durée	
Levofolinate de calcium	100mg/m²	1	-0,57 %	175,00 mg	Glucose 5% 250 ml	PERF	11:30	2h00	
Oxaliplatine	85mg/m²	1	1,96 %	145,00 mg	Glucose 5% 250 ml	PERF	11:30	2h00	
Fluorouracil	400mg/m²	1		700,00 mg	NACL 0,9% 100 ml	PERF	13:30	0h15	
Fluorouracil	600mg/m²	1	4,21 %	1 000,00 mg	DIFFUSEUR PORTABLE BAXTER 22 H NaCl	IV24H	13:45	22h00	

Handwritten notes: 60624, 60625, 1151646, 1151653

Jour : 2		Date : 22/04/2008							
D.C.I.	Dose Prot.	Nb	Réduc.	Dose Prescrit	Solvant	Voie	Heure	Durée	
Levofolinate de calcium	100mg/m²	1	-0,57 %	175,00 mg	Glucose 5% 250 ml	PERF	11:30	2h00	
Fluorouracil	400mg/m²	1		700,00 mg	NACL 0,9% 100 ml	PERF	13:30	0h15	
Fluorouracil	600mg/m²	1	4,21 %	1 000,00 mg	DIFFUSEUR PORTABLE BAXTER 22 H NaCl	IV24H	13:45	22h00	

Handwritten notes: 60624, 60625, 1151646, 1151653

Fin de traitement le 22/04/2008 / Prochaine cure le : 05/05/2008

Annexes :
 ZOPHREN 8 mg 8 mg intraveineuse lente à 11:15 J1,J2
 SOLUMEDROL 40 mg 60 mg intraveineuse lente à 11:15 J1,J2

Surveillance :
 pas de casque, pas de boisson froide

Commentaire Protocole :
 Faire ECG avant cure n°1
 Si douleurs thoraciques, arrêt immédiat du 5FU, faire ECG, appel du médecin.
 bien rincer entre l' éloxatine et le 5FU
 associer éventuellement bain de bouche à la FUNGIZONE

21/04/08

Pharmacie CHR Metz Bon Secours
 Nom du patient :
 FLUOROURACILE Seringue IV 600 mg
 A administrer le: 21/04/08
 Périmé le: 15/05/08
 N° ordonnancier: M51646
 Service: ONCO / JONC
 Conservation à température ambiante
 Liste I
 Respecter les doses prescrites

22/04/08

Pharmacie CHR Metz Bon Secours
 Nom du patient :
 FLUOROURACILE Seringue IV 600 mg
 A administrer le: 22/04/08
 Périmé le: 15/05/08
 N° ordonnancier: M51646
 Service: ONCO / JONC
 Conservation à température ambiante
 Liste I
 Respecter les doses prescrites

21/04/08

Pharmacie CHR Metz Bon Secours
 Nom du patient :
 FLUOROURACILE Seringue IV 100 mg
 A administrer le: 21/04/08
 Périmé le: 15/05/08
 N° ordonnancier: M51653
 Service: ONCO / JONC
 Conservation à température ambiante
 Liste I

22/04/08

Pharmacie CHR Metz Bon Secours
 Nom du patient :
 FLUOROURACILE Seringue IV 100 mg
 A administrer le: 22/04/08
 Périmé le: 15/05/08
 N° ordonnancier: M51653
 Service: ONCO / JONC
 Conservation à température ambiante
 Liste I

METZ - THIONVILLE

Annexe 16: Procédure préparateur en pharmacie relative à l'activité des Dose-banding de 5FU

	« DOSE-BANDING » DE 5 FLUOROURACILE
Date : Mai 2008 Edition : 1	Dispensation et saisie statistique des dossiers par les préparateurs

1. OBJET	Décrire la procédure de dispensation des « dose-banding » ainsi que la saisie statistique des dossiers
2. DOMAINE D'APPLICATION	Pharmacie Secteur UPCC Préparateurs

	REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
NOM	Sidonie FAURE	Aura KHALIFE	Véronique NOIREZ
FONCTION	Externe pharmacie	Pharmacien assistant	Pharmacien praticien
DATE	Mai 2008	Mai 2008	Mai 2008
VISA			

1. Contrôles à effectuer au moment de la prise en charge d'un dossier de préparation (préparateur au poste de cueillette) :

Prélever 1 (ou 2) seringue(s) prêtes à l'emploi dans les compartiments correspondants.

Vérifier :

- le dosage du 5 Fu
- le volume de la seringue
- le n° lot
- la date de péremption
- la date d'administration
- l'absence de particules blanches en suspension dans la seringue
- l'absence de dépôt blanc sur le bouchon de la seringue

Vérifier la concordance entre la prescription et l'étiquette (dosage + date d'administration)

Noter ses initiales à côté de l'étiquette sur l'ordonnance

Pour toute anomalie constatée, mettre les seringues de côté et prévenir immédiatement un pharmacien du secteur UPCC.

2. Cueillette :

– Si 1 seringue :

Coller l'étiquette au **nom du patient +date d'administration** sur le sachet de la seringue prêt à l'emploi, au dosage correspondant.

Coller une 2ème étiquette dans le dossier de lot correspondant (bien vérifier le n°lot+dosage correspondant)

Joindre une fiche d'information IDE (le cas échéant).

– Si 2 seringues :

Coller chaque étiquette au **nom du patient +date d'administration** sur le sachet de la seringue prêt à l'emploi, au dosage correspondant.

Coller les 2 étiquettes restantes, une par dosage, dans chacun des dossiers de lot correspondants.

Joindre une fiche d'information IDE (le cas échéant).

Transférer les seringues en attente de dispensation sur la paillasse de dispensation.

3. Dispensation

Vérifier la concordance dose prescrite sur l'ordonnance et nombre de seringues dispensées

Au niveau de l'étiquetage, vérifier :

Correspondance étiquette seringue- étiquette sachet

Dosage

Nom du patient

Dose d'administration

Noter ses initiales à coté de/des étiquette(s) collée(s) sur l'ordonnance

4. Enregistrement dans le tableau de suivi des statistiques d'activité

Lors de la saisie des dossiers dans le tableau de suivi des statistiques d'activité, insérer une ligne (ou 2 si 2 seringues) pour compléter le traitement de chaque patient (les « dose-banding » = DB n'apparaissant pas sur l'ordonnancier informatique)

Champ à compléter	Mention à écrire
N°	N° lot
Date, année, mois, service, prescripteur, patient	Faire un copier/coller de la ligne précédente du traitement du patient
DCI	Fluorouracile
Dose	800, 600, ou 100mg
Protocole	FEC, ou Folfox, ou Folfiri...
Détail	DB
T2A	0
Prep	0
P	S

Annexe 17 : Préparation d'une série de 60 seringues en DB : Etapes clés et évaluation du temps requis

 Hôpital Bon Secours, CHR Metz Thionville, Pharmacie UPCC		SF, VN Avril 2008
Etapes	Détail des étapes	Durée
0 (J-8)	Commander le matériel nécessaire(cf document)	
1 (J-1)	Préparation du matériel :Tubulure, connecteur , flacon de Redon, 60 seringues 30 ml ,60 bouchons, 75 étiquettes, sachets 250, compresses, champs, aiguilles,panier	
2 (J-1)	Laver la pompe à l'Isoneutre +rinçage à l'eau	
3 (J-1)	Laver la pompe à l'acide peracétique (compresses + écouvillons) +emballer dans un champ (Classe D)	
4 (J-1)	Préparer matériel essai de stérilité (6 TSB-T+6 THIO-T) et l'emballer dans un champ	
5	Préparer matériel contrôles microbiologiques 3 TSB-T+ 3 écouvillons+NaCl +MAS+gélose	
6	Préparer matériel pour le test du média-fill : 1 flacon de NaCl 250ml+ 1 flacon TSB-T 100ml+ 4 seringues 30 ou 5ml +4 bouchons	
7	Compléter le dossier de lot : doc 1 (Préparation) Doc 5.1, Doc 5.3, Doc 5.4	
8	Emballer la pompe dans son sachet stérile , fermer avec champ adhésif stérile	
9	Envoyer tout le matériel par différents sas, déballer les seringues, les bouchons, les mettre dans des sachets radiostérilisés (préparateur 1 ou/et 2)	
10	Fabrication : Brancher la pompe+ lancer le prélèvement d'air avec le biocollecteur	
11	Purger+ calibrer la pompe (préparateur 1)	
12	Remplir les 60 seringues (préparateur 1)	
13	Etiqueter, vérifier les volumes compléter le doc (5.4) et mettre en sachet les seringues (préparateur 2)	
14	Prélever au hasard 6 seringues et réaliser l' essai de stérilité, (emballer les 6 seringues dans un même sachet)	
15	Réaliser les prélèvements microbiologiques de surface (gants du préparateur 1 +housse pompe)	
16	Réaliser le test dumédia-fill : Rinçage tubulure au NaCl 0,9%, percuter flacon de TSB-T 100 ml et remplir 4 seringues à identifier au marqueur	
17	Démonter la tubulure et nettoyer le poste de travail (préparateur 1)	
18	Sortir de l'isolateur le panier avec les seringues emballées individuellement (préparateur 2) (Peut-être fait en cours de manipulation)	
19	Sceller les sachets, mettre en quarantaine	
20	Mettre de côté les 6seringues du contrôle de stérilité, emballer dans un sachet noir(abri de la lumière), les 2 seringues de l'échantillothèque	
21	Prélever au hasard 1 seringue pour l'essai de teneur dans le stock quarantaine, remplir le document 5.2 et l'envoyer à Nancy	
22	Compléter le dossier de lot : doc 1 (Contrôles)	
23	Mettre les tubes + les seringues du test de media fill à l'étuve	

Annexe 18 : Enregistrement de l'activité



Hôpital Bon Secours, CHR Metz Thionville, Pharmacie UPCC
SF, VN Avril 2008

Patient																
Dossier																
Protocole	FEC															
	Folfiri															
	FOLFOX															
Dose	600															
	700															
	800															
	900															
Temps ttt Ordonnance																
Temps cueillette panier																
Temps de fabrication																
Temps de dispensation																

Patient																
Dossier																
Protocole	FEC															
	Folfiri															
	FOLFOX															
Dose	600															
	700															
	800															
	900															
Temps ttt Ordonnance																
Temps cueillette panier																
Temps de fabrication																
Temps de dispensation																

Annexe 19: Questionnaire de satisfaction destiné aux médecins prescripteurs

Enquête de satisfaction : « dose-banding » de 5Fu

Destinataires : Oncologues

1. Le tableau de correspondance dose calculée/« dose-banding » a-t-il répondu à vos attentes ? ☐ Oui ☐ Non
Commentaires :
2. La prescription en « dose-banding » vous paraît-elle plus contraignante que la prescription habituelle ?
☐ Oui ☐ Non
3. Jusqu'à quelle fourchette de déviation, le concept de « dose-banding » vous est-il acceptable
☐ $\pm 5\%$, ☐ $\pm 10\%$ ☐ $\pm 15\%$
4. Ressenti des infirmières : avez-vous reçu des remarques particulières ?
☐ Oui ☐ Non
Si oui, lesquelles :
5. Les patients vous ont-ils posé des questions suite à ce changement de mode d'administration ?
☐ Oui, ☐ Non
Si oui, lesquelles :
6. Avez-vous été confronté à des difficultés d'organisation liées à la mise en place des « dose-banding » ? ☐ Oui ☐ Non
Si oui, lesquelles :
7. Cet essai vous paraît-il concluant ? ☐ Oui ☐ Non
Pourquoi ?
8. Souhaitez-vous le prolonger ? ☐ Oui ☐ Non
9. L'extension à d'autres molécules vous semble-t-elle envisageable ? ☐ Oui ☐ Non
Quelles autres molécules vous paraîtraient intéressantes?
10. Avez-vous des suggestions, des commentaires afin d'améliorer cette activité ?
.....
.....
.....

Merci de votre collaboration
L'équipe de la pharmacie UPCC

Annexe 20 : Questionnaire de satisfaction destiné aux pharmaciens

Enquête de satisfaction : « dose-banding » de 5 Fu

Destinataires : Pharmaciens

1. La planification des séries de préparation ainsi que leur supervision vous semblent-elles compatibles avec votre activité actuelle ? ☐ oui ☐ non
2. Comment jugez-vous le dossier de lot à compléter ?
☐ Très satisfaisant ☐ Satisfaisant ☐ Moyennement satisfaisant
☐ Peu satisfaisant ☐ Pas satisfaisant du tout
Précisez s'il vous plaît.....
3. Mise en quarantaine : comment jugez-vous les conditions de mise en quarantaine ?
☐ Très satisfaisant ☐ Satisfaisant ☐ Moyennement satisfaisant
☐ Peu satisfaisant ☐ Pas satisfaisant du tout
Précisez s'il vous plaît.....
4. Mise en échantillothèque : Comment jugez-vous les conditions de mises en échantillothèque
☐ Très satisfaisant ☐ Satisfaisant ☐ Moyennement satisfaisant
☐ Peu satisfaisant ☐ Pas satisfaisant du tout
Précisez s'il vous plaît.....
5. Comment jugez-vous la substitution de la fiche de fabrication par 3 étiquettes à remplir, induite par la dispensation des « dose-banding » ?
☐ Très contraignante ☐ Contraignante ☐ Moyennement contraignante
☐ Peu contraignante ☐ Pas contraignante du tout
6. Cette nouvelle activité vous semble t-elle extensible à d'autres molécules ? ☐ oui ☐ non
Si oui, lesquelles jugez-vous les plus appropriées ?.....
.....
Pour quelles raisons ?.....
7. Comment jugez-vous la gestion des stocks ?
☐ Très difficile ☐ Difficile ☐ Facile ☐ Très facile
Précisez s'il vous plaît?.....
8. Quelle est votre appréciation générale sur cette activité ?.....
.....
.....
9. Quels sont les points forts que vous voudriez souligner ?.....
.....
10. Quels sont les points faibles que vous voudriez souligner ?.....

Merci de votre collaboration

Annexe 21 : Questionnaire de satisfaction destiné aux préparateurs en pharmacie

Enquête de satisfaction : « Dose-banding » de 5 FU

Destinataires : Préparateurs en pharmacie

Etapas	Niveau de difficulté						Remarques
	0	1	2	3	4	5	
Préparation du matériel							
Remplissage du dossier de lot							
Préparation de la pompe (nettoyage +conditionnement)							
Montage de la tubulure							
Purge							
Calibrage de la pompe							
Remplissage des seringues							
Ajuster et enlever l'air							
Changement de flacon							
Contrôle visuel des seringues							
Etiquetage, mise en sachet							
Contrôle de stérilité, Média fill							
Scellage							
Temps total de préparation							
Dispensation							

*Déviation du remplissage : un recalibrage de la pompe est-il nécessaire ?? ☐ oui ☐ non
Si oui, après combien de seringues remplies ?.....

*Comment estimez-vous le temps de préparation d'une série de 60 seringues ? ☐ Satisfaisant
☐ Non satisfaisant

Commentaires :
.....
.....

*Comment estimez-vous les conditions de dispensation ? ☐ Satisfaisant
☐ Non Satisfaisant

Commentaires :
.....
.....

*Quelles sont vos suggestions pour améliorer cette activité ?

.....
.....
.....
.....

Merci de votre collaboration

Enquête de satisfaction : « Dose-banding » de 5 FU

Destinataires : IDE

1. Délai de mise à disposition (par rapport au protocole classique en poche de 100ml) :
Trouvez-vous que le traitement pour un patient est disponible :
☐ Beaucoup plus rapidement ☐ Plus rapidement ☐ Aussi rapidement
☐ Moins rapidement ☐ Beaucoup moins rapidement
2. Difficulté de manipulation : Le fait d'avoir à injecter une à deux seringues au lieu d'avoir à brancher une poche est-il pour vous :
☐ Beaucoup plus contraignant ☐ Plus contraignant ☐ Aussi
contraignant
☐ Moins contraignant ☐ Beaucoup moins contraignant
3. Les « dose-banding » induisent-elles des difficultés d'organisation au sein de votre activité ?
☐ Non
☐ Oui si oui, lesquelles ?.....
4. Au niveau des protocoles ciblés par les « dose-banding », y en a-t-il un ou plusieurs qui vous semble plus difficile à gérer qu'un autre ?
☐ Aucun
☐ FEC ☐ Folfiri ☐ Folfox Pourquoi ?
5. Ressenti des patients : Les patients posent-ils des questions par rapport au changement de mode d'administration de leur traitement habituel ?
☐ Oui Lesquelles ?.....
☐ Non
6. L'injection en bolus IV est-elle bien tolérée ou les patients ont-ils émis des plaintes particulières ?
☐ Oui Lesquelles ?.....
☐ Non

Merci pour votre collaboration.
L'équipe de la pharmacie UPCC

Annexe 23 : Manuel d'utilisation de l'application de télédéclaration des préparations hospitalières

MANUEL D'UTILISATION DE L'APPLICATION DE TELEDECLARATION DES PREPARATIONS HOSPITALIERES A L'AFSSAPS

Version N°1 du 25/10/04

Table des matières

1 - INTRODUCTION.....	2
2 - DECLARATION D'UNE PREPARATION HOSPITALIERE.....	2
2.1. INSCRIPTION DE LA PUI.....	2
2.1.1 Identification du déclarant.....	2
2.1.2 Accès à l'application.....	2
2.2. RENSEIGNEMENTS GENERAUX RELATIFS A LA PREPARATION.....	4
2.2.1 Dénomination de la préparation.....	4
2.2.2 Forme pharmaceutique.....	4
2.2.3 Indication thérapeutique.....	4
2.2.4 Justification de l'utilisation de la préparation hospitalière.....	5
2.2.5 Cas particuliers.....	6
2.3. DONNEES PHARMACEUTIQUES.....	6
2.3.1 Substance active.....	6
2.3.2 Excipient et adjuvant de préparation.....	9
2.4. FIN DE SAISIE DE LA PREPARATION HOSPITALIERE.....	10
2.5. LISTE DES PREPARATIONS REALISEES PENDANT L'APERECODE CONSIDERE.....	12
2.5.1 Rappel des préparations déjà saisies.....	13
2.5.2 Nombre d'unités fabriquées et de patients traités.....	13
2.5.3 Bot d'inoculation.....	13
2.5.4 Caractère confidentiel.....	14
2.5.5 Statut de la préparation (maintien ou - cessé).....	14
3. DECLARATION DU BILAN PERIODIQUE.....	14
3.1 PERECODE CONSIDERE.....	15
3.2 LISTE DES PREPARATIONS REALISEES PENDANT L'APERECODE CONSIDERE.....	15
3.3 LISTE DES PREPARATIONS CESSEES PENDANT L'APERECODE CONSIDERE.....	15
4. MON PROFIL.....	15
5. AIDE.....	16
6. NOUS CONTACTER.....	16

1 – Introduction

L'article L.5121-1-2° du Code de la Santé Publique définissant la préparation hospitalière stipule que celle-ci doit faire l'objet d'une déclaration auprès de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) et impose un bilan bi-annuel pour chaque pharmacie à usage intérieur (PUI) ou établissements pharmaceutiques des Etablissements de Santé (EPES).

L'arrêté du 29 décembre 2003 fixe le contenu du dossier de déclaration.

Afin de faciliter et d'harmoniser ce processus, l'Afssaps a élaboré un dispositif de télédéclaration des préparations hospitalières par les PUI et EPES. Cette application qui permet une saisie des informations directement dans une base de données spécifiquement dédiée permet aussi une gestion, par chaque PUI ou EPES, de leurs propres déclarations.

Ce manuel d'utilisation explicite étape par étape la saisie d'une déclaration et du bilan périodique.

Vous retrouverez une partie de ces informations intégrée directement dans l'aide en ligne de l'application en cliquant sur « En savoir plus ».

Pour toute question d'ordre général sur la déclaration des préparations hospitalières, se reporter au guide de déclaration des préparations hospitalières.

S'agissant d'une application web, les réflexes d'internautes doivent être conservés : n'oubliez pas de cliquer sur la touche « actualiser » en cas de besoin.

L'application de télédéclaration va permettre

- 1) de déclarer une ou des préparations hospitalières
- 2) de consulter, à tout instant l'état des déclarations antérieures faites par la PUI ou l'EPES et établir un bilan d'activité.

2 - Déclaration d'une préparation hospitalière

Pour déclarer une préparation hospitalière, la PUI ou l'EPES doit au préalable s'inscrire pour obtenir un compte d'accès. Il y a donc une première étape d'inscription et d'obtention d'un identifiant. L'identifiant sera transmis par l'Afssaps par mail dans un délai maximal de huit jours, sauf incident.

Une fois les procédures d'inscription achevées, la PUI ou l'EPES peut accéder aisément à l'application, au moyen de son identifiant et de son mot de passe et procéder à la saisie et déclaration d'une préparation hospitalière, à la consultation de sa liste de préparations déjà déclarées. La réalisation d'un bilan d'activité sera envisagée au chapitre suivant.

2.1. Inscription de la PUI

2.1.1 Identification du déclarant

Le déclarant est le pharmacien assurant la gestion de la PUI ou le pharmacien responsable de l'EPES où sont réalisées les préparations hospitalières.

Dans le cas où il s'agit d'une PUI, la date de l'autorisation délivrée par le préfet ou l'Agence Régionale d'Hospitalisation pour l'activité de réalisation des préparations est à préciser. En l'absence d'une décision explicite, la date à reporter dans la déclaration est celle issue du délai de 4 mois à compter de la date de réception de la demande d'autorisation adressée à l'autorité compétente.

2.1.2 Accès à l'application

L'accès à l'application nécessite une inscription préalable. Sur la page d'accueil, il faut sélectionner l'icône « Vous êtes nouveau » puis « S'inscrire » (cf. figure 1).



Figure 1- Inscription de la PUI

Il convient de compléter l'ensemble des champs nécessaires à l'identification du déclarant et de la PUI ou de l'EPES. Concernant le « nom de l'établissement », dans le cas où il y a plusieurs pharmacies dans un établissement, il conviendra d'identifier le site et le nom de l'établissement dans la même case. A la fin de cette inscription, il est demandé de saisir un mot de passe à mémoriser ou à conserver en lieu sûr. Après l'inscription, vous n'aurez pas l'accès immédiat à la télédéclaration. Les informations feront l'objet d'un contrôle par un administrateur (situé à l'Afssaps) qui, après validation, vous adressera automatiquement un identifiant par mail (à l'adresse que vous aurez déclarée lors de l'inscription).

Si vous possédez l'identifiant et le mot de passe (cf. figure 2), vous pouvez avoir accès à l'application et procéder à la déclaration ou consultation de vos préparations hospitalières :

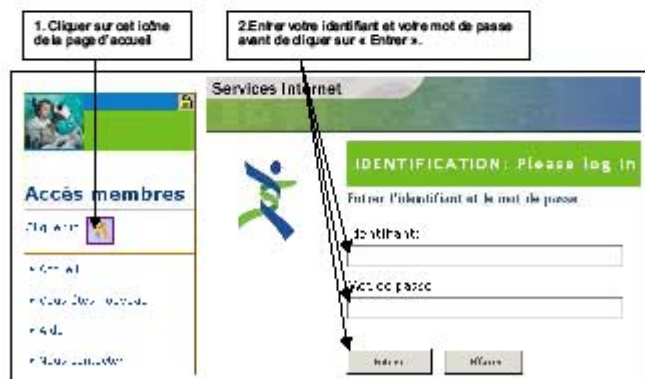


Figure 2-Saisie de l'identifiant et du mot de passe

Pour saisir une préparation hospitalière, il faut sélectionner l'icône « Déclarer une préparation hospitalière » puis « Saisir une préparation » (cf. figure 3).



Figure 3- Chemin d'accès pour saisir la préparation

2.2. Renseignements généraux relatifs à la préparation

2.2.1 Dénomination de la préparation

Il s'agit de la dénomination traditionnellement utilisée ou éventuellement attribuée à la préparation par la PUI ou par l'EPES où est réalisée la préparation hospitalière. Ex : solution de Lugol à 1%.

2.2.2 Forme pharmaceutique

Il s'agit de choisir la forme pharmaceutique dans la liste de choix des formes pharmaceutiques. Seuls peuvent être utilisés des termes autorisés dans la liste des « standard terms », publiée par la Direction Européenne de la Qualité du Médicament (DEQM) et régulièrement mise à jour. Cette liste est exhaustive et devrait donc répondre à vos besoins. Elle est accessible en ligne, ce qui permet au déclarant d'appliquer pour chaque préparation un terme autorisé. Cependant, dans l'hypothèse où vous souhaitez déclarer une préparation dont la forme pharmaceutique ne figure pas dans la liste, un item « autres » en fin de liste a été prévu. Si vous l'utilisez, vous devrez expliciter ce choix en remplissant le champ « Observations éventuelles » à la fin de la télédéclaration des préparations hospitalières.

2.2.3 Indication thérapeutique

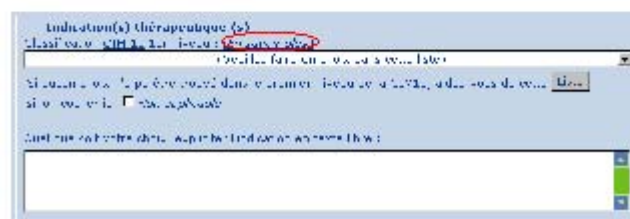


Figure 4- Indication(s) thérapeutique(s)

La saisie se fait en deux temps :

1) Il s'agit de choisir l'indication thérapeutique dans le premier niveau de la Classification Internationale des Maladies 10^{ème} édition (CIM 10) adoptée par l'OMS. Afin de faciliter le choix dans le premier niveau, le lien « En savoir plus » propose une liste plus complète (deuxième niveau de la CIM 10).

Si vous ne parvenez toujours pas à classer la préparation hospitalière, vous pouvez, in fine, vous aider d'une liste qui regroupe les indications les plus difficiles à classer. Automatiquement, en cliquant dans la liste sur l'indication thérapeutique souhaitée, le logiciel affiche le premier niveau de la CIM 10 et complète l'indication en texte libre si elle est au-dessous.

Ex : Indication : préparation des enfants au scanner

Classification CIM 10 1^{er} niveau : troubles mentaux et du comportement

Si malgré tout, l'indication thérapeutique demeure inclassable, il conviendra de cocher le case « non applicable » et de compléter l'indication demandée en texte libre.

2) Dans tous les cas, l'indication exacte en texte libre doit être indiquée (champ obligatoire).

2.2.4 Justification de l'utilisation de la préparation hospitalière

Une liste de choix vous est proposée.

Un champ « Commentaires » (cf. figure 5) a été créé dans lequel :

- vous pouvez saisir en texte libre la justification ou expliciter votre choix
- vous devez saisir en texte libre si la liste de choix ne répond pas à votre situation

Il est souhaitable que la justification de l'utilisation soit étayée, afin que l'Assapa puisse évaluer les préparations hospitalières plus aisément et d'éviter des demandes d'informations complémentaires.

Figure 5: Justification de l'utilisation

2.2.5 Cas particuliers

Le cas échéant, il est demandé de préciser si la préparation hospitalière déclarée est destinée, entre autres usages, à faire l'objet d'un (d'essai(s) clinique(s), est destinée à l'usage pédiatrique (enfants de moins de 15 ans) ou à l'usage gériatrique (personnes âgées).

Si votre préparation est destinée à des patients n'entrant pas dans ces catégories (adultes...), vous n'avez pas besoin de le préciser.

Si la préparation est destinée à plusieurs situations (ex : essai clinique en pédiatrie), il faut indiquer tous les items concernés.

2.3 Données pharmaceutiques

Il s'agit des informations techniques relatives aux matières premières (substances actives, excipients, adjuvants de préparation) entrant dans la réalisation d'une préparation hospitalière.

Une fois la saisie des renseignements généraux terminée, il convient de cliquer sur « Saisir des composants » pour enregistrer les matières premières. De plus, cette étape valide les renseignements généraux de la préparation. Vous pouvez toutefois les modifier dès que vous le souhaitez.

Seul le cas du placebo ne contenant que des excipients inscrits à la pharmacopée amène à cliquer sur « Terminer la saisie » directement. Dans ce cas, se reporter au 2.4.

2.3.1 Substance active

2.3.1.1 Dénomination de la ou des substances actives

La dénomination de la ou des substances actives (en cas d'association) est à préciser. Il s'agit de sa dénomination complète (sel, ester, degré d'hydratation, etc.) selon la pharmacopée, ou à défaut de sa dénomination commune internationale (ou à défaut, de sa dénomination scientifique).

Lors de la saisie de la matière première, il convient d'utiliser prioritairement la liste de choix des substances proposées dans l'écran de saisie correspondant. Cette liste est issue du référentiel de l'Assapa, régulièrement mise à jour et qui compte plus de 3600 substances actives. Ce n'est seulement qu'en cas d'absence de la substance active dans cette liste, que le déclarant devra saisir la dénomination de ladite substance en texte libre. La procédure suivante est à suivre (cf. figure 6).

Figure 6: Saisie de la substance active

NB : Dans le cas d'une substance active obtenue par discordonnement d'une spécialité pharmaceutique, il est nécessaire d'utiliser le moteur de recherche pour la substance active. En effet, la sélection par le moteur de recherche permet ensuite d'obtenir la liste complète des spécialités pharmaceutiques contenant ladite substance active et de choisir la spécialité discordonnée concernée (cf. figure 7).

2.3.1.2 Dosage(s) en substances actives

Pour chaque substance active d'une préparation hospitalière, le dosage est à préciser. Des listes sont proposées pour choisir l'unité et l'unité de référence. En fonction de la forme pharmaceutique, il est préférable de saisir le dosage de manière structurée comme suit :

- pour les formes en unité de prise individualisée (comprimés, gélules)

Exemple : Paracétamol, 500 mg, comprimés

Quantité : 500 Unité : mg Pour : Oui Unité de ref : mg

- pour les formes multidoses (liquides, pâtes)

Exemples : Pommade au menthol, 1 mg/50g

Quantité : 1 Unité : mg Pour : Oui Unité de ref : g

Bronchodilatateur de scopolamine, 125 µg/ml, solution injectable

Quantité : 125 Unité : µg Pour : Oui Unité de ref : ml

Dans les deux derniers exemples, en cliquant sur la case « Pour », vous activez les champs suivants intitulés « Quantité » et « Unité de référence ».

Ce n'est qu'en cas d'impossibilité de saisie structurée que vous pourrez effectuer une saisie du dosage en texte libre.

2.3.1.3 Existence d'une monographie de la Pharmacopée

On entend par « pharmacopée » l'ensemble des textes de la pharmacopée européenne et de la pharmacopée française. Lorsqu'un texte n'est pas publié dans les deux pharmacopées prédictées, il peut être fait référence à la pharmacopée d'un autre état membre de l'Union Européenne (directive 2003/63/CE).

2.3.1.4 Indication de la conformité à une monographie de la pharmacopée (CEP, autres...)

Par indication de la conformité à une monographie de la pharmacopée, on entend les documents qui indiquent que la monographie est adaptée au contrôle de la substance.

Il s'agit notamment du CEP (Certificat of European Pharmacopoeia), délivré par la DEQM pour une durée de cinq ans, ou tout document fourni par le producteur permettant de s'assurer que la matière première entre dans la composition d'une spécialité enregistrée en France. Un certificat de conformité (CEP) est délivré aux fournisseurs de matières premières qui en font la demande. La liste des CEP est disponible sur le site web de la DEQM (<http://www.pheur.org>). Cette procédure de certification de conformité aux monographies de la pharmacopée européenne vise à établir que la pureté chimique et que la qualité microbiologique de la substance provenant d'une source donnée sont convenablement contrôlées par la monographie correspondante.

2.3.1.5 Origine biologique

On entend par matière première d'origine biologique toute matière première d'origine humaine ou animale (extractions), ou toute matière première obtenue par fermentation ou par synthèse et faisant intervenir des adjuvants d'origine biologique. L'item « Indéterminé » n'est à cocher qu'en dernier recours le motif du caractère indéterminé est à préciser obligatoirement dans le champ.

☐ Indéterminé ☐ Cocher l'origine humaine ou animale ☐ Cocher l'origine animale ☐ Cocher l'origine végétale ☐ Cocher l'origine minérale ☐ Cocher l'origine chimique ☐ Cocher l'origine synthétique ☐ Cocher l'origine naturelle ☐ Cocher l'origine biologique

Le choix « Indéterminé » fera automatiquement l'objet d'une demande d'information complémentaire ou d'une demande de mise à jour de la part de l'Afssaps.

2.3.1.6 Substance et spécialité

Substance et spécialité (cocher la case adéquate) : ☐ Oui ☐ Non

La substance doit être la composition d'une spécialité pharmaceutique et doit être la même que celle de la référence.

La substance n'est pas dans la composition d'une spécialité pharmaceutique ou la substance entre dans la composition d'une spécialité pharmaceutique, mais pas de la même manière que celle de la référence ou la substance est la même que celle de la référence.

Figure 7 : Substance et spécialité

Afin de pouvoir renseigner plus facilement la partie « Substance et Spécialité », vous pouvez vous poser les questions suivantes :

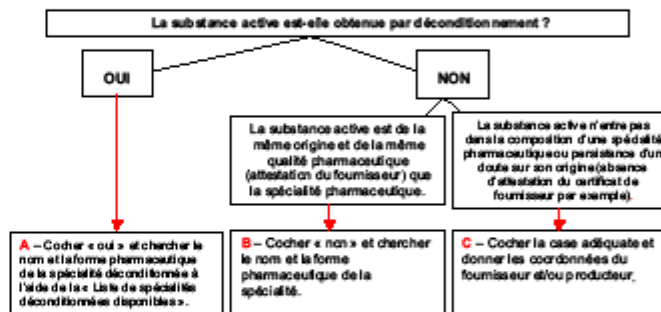


Figure 8 : Arbre décisionnel

Si vous ne trouvez pas la spécialité pharmaceutique que vous recherchez dans la liste correspondante, vous devez indiquer sa dénomination et sa forme pharmaceutique en texte libre. La liste des spécialités est issue du référentiel de l'Afssaps et contient plus de 15500 spécialités pharmaceutiques « actives ». Ces listes (substances actives et spécialités) prennent en compte certains référentiels officiels extérieurs tels l'OMS (pour les Dénominations Communes Internationales (DCI)) et la Pharmacopée Européenne (pour les noms de substance).

Dans le cas « C », il vous est demandé de saisir les coordonnées du fournisseur et du producteur le cas échéant, de la substance active (pour rappel, les coordonnées du producteur ne sont à saisir que si vous disposez de l'information). Ainsi, nous avons mis à votre disposition une liste des principaux fournisseurs et producteurs sous forme de liste de choix (cf. figure 9). En cliquant sur le nom correspondant, les champs relatifs aux coordonnées se remplissent automatiquement (saisie assistée). Attention, cette liste a été établie à la demande de certains pharmaciens grâce aux coordonnées qu'ils ont fournies à l'Afssaps. Cette liste n'est pas exhaustive et n'est pas validée par l'Afssaps. Elle représente une aide à la saisie mais ne constitue pas un référentiel de l'Afssaps et ne relève donc pas de sa responsabilité. Dans le cas où vous constateriez des erreurs dans les champs pré-remplis, vous pouvez rectifier directement ces informations. Vous avez également la possibilité de saisir l'adresse d'un fournisseur ou d'un producteur que vous ne trouveriez pas dans la liste proposée.

Figure 9: Saisie assistée des coordonnées fournisseur/produiteur

2.3.2 Excipient et adjuvant de préparation

2.3.2.1 Excipient

Attention, vous ne devez déclarer que les excipients qui ne sont pas inscrits à la pharmacopée. Pour ce faire, il suffit de suivre les étapes décrites dans la figure 10.

Figure 10: Saisie d'un excipient

La réponse aux deux premières questions est rendue automatique dans l'application (« non » et « sans objet ») puisque seuls les excipients non inscrits à la pharmacopée sont à déclarer. Il ne vous reste plus qu'à cocher l'origine biologique.

2.3.2.2 Adjuvant de préparation

Vous ne devez déclarer que les adjuvants d'origine biologique (cf. définition « origine biologique » au § 2.3.1.5). Les adjuvants de préparation sont les matières premières entrant dans le procédé de préparation, éliminées lors d'une étape ultérieure et ne figurant pas dans la composition du produit fini (réactifs de production, composants de milieu de culture, etc.). La saisie est identique à celle de l'excipient mais vous devez cliquer sur « adjuvant ».

A noter que l'item « origine biologique » est coché par défaut « oui » puisque seuls les adjuvants d'origine biologique doivent être déclarés.

2.4 Fin de saisie de la préparation hospitalière

Pour terminer la saisie d'un composant (substance active, excipient, adjuvant de préparation), il convient de cliquer sur l'icône « ajouter à la liste » (cf. figure 11). Un tableau récapitulatif de la composition de la préparation hospitalière apparaît alors. Si la matière première précédemment saisie n'apparaît pas à l'écran, il convient de cliquer sur « Actualiser ».

Une fois le tableau fermé, vous pouvez le consulter de nouveau en cliquant sur « Accéder à la liste des composants ».

Pour voir le détail de la matière première, cliquer dans la première colonne

Existence d'un monographe à la pharmacopée

Indication de conformité à une monographie de la pharmacopée

Origine biologique

Désignation des matières premières	Forme	Quantité	Unité	Origine biologique	Existence d'un monographe à la pharmacopée	Indication de conformité à une monographie de la pharmacopée	Origine biologique
PARACÉTAMOL (COMPOSÉ)	Tablet	100	mg	☒	☒	☒	☒
ASPIRINE (COMPOSÉ)	Tablet	100	mg	☒	☒	☒	☒
ASPIRINE	Tablet	100	mg	☒	☒	☒	☒

Plus d'infos

Actualiser

Fermer

Figure 11: Tableau récapitulatif de la composition de la préparation hospitalière

Remarque : La première colonne du tableau vous permet d'accéder de nouveau au détail de chaque matière première. Il est ainsi possible d'effectuer d'éventuelles modifications dans la saisie des matières premières et même de supprimer le composant de la liste, si vous l'avez saisi deux fois par erreur. Pour cela, il convient de cliquer sur « Supprimer de la liste ». (cf. figure 12)



Figure 12- Suppression d'un composant

1) Lorsque tous les composants sont saisis, cliquer sur « Terminer la saisie ». Un champ de commentaires éventuels sur la préparation apparaît (cf. figure 13). N'hésitez pas à compléter ce champ en texte libre, notamment si pour la forme pharmaceutique, vous avez choisi « Autres » (cf. 2.2.2).

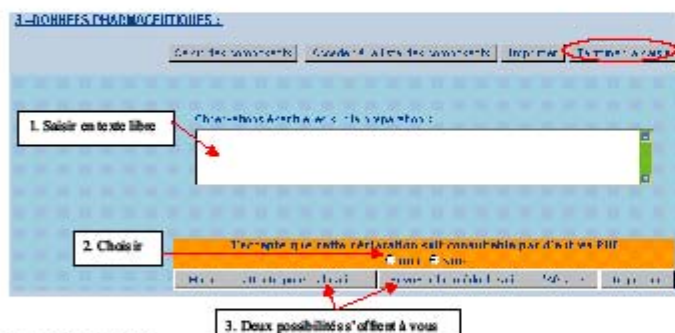


Figure 13- Fin de saisie

2) Vous devez valider ensuite, à préciser votre accord ou non sur la possibilité pour d'autres PUI ou EP/ES de consulter votre déclaration. L'objectif est de permettre aux PUI de savoir si une préparation hospitalière préexistant est fabriquée par une autre PUI ou un EP/ES. L'accès à la liste des préparations hospitalières réalisées par une PUI n'est pas possible sauf pour l'Afssaps. L'application, par défaut, positionne le curseur sur le « non ». Aussi, n'oubliez pas de cocher « oui » si vous ne vous opposez pas à ce que la déclaration soit consultée par d'autres déclarants.

Cet accès sera fonctionnel dès la prochaine version de l'application. Cependant, la saisie doit être mise en œuvre dès maintenant.

3) Deux possibilités s'offrent alors à vous :
- bouton « Mettre en attente pour validation » : vous choisissez de stocker temporairement la déclaration dans la base sans l'envoyer encore à l'Afssaps. Vous avez la possibilité de appeler la déclaration, d'en modifier le contenu et de la valider par la suite.

- bouton « Envoyer la déclaration à l'Afssaps » : vous choisissez de valider la déclaration de préparation en cours et d'archiver définitivement les données dans la base. En retour, un mail de l'Afssaps confirmera la déclaration reçue.

L'application permet également d'imprimer la déclaration pour archivage.

2.5 Liste récapitulative des préparations hospitalières que vous avez saisies.



Figure 14- Chemin d'accès à la liste récapitulative des préparations

Cette liste récapitulative joue un rôle essentiel une fois la saisie faite et vous permet d'accéder à de nombreuses fonctions décrites ci-après. Elle n'est accessible que par la PUI concernée et par l'Afssaps. En cliquant sur « Liste récapitulative des préparations » que vous avez saisies, le tableau ci-dessous apparaît :

Diagramme de flux :

- Déclaration en attente de soumission à l'Afssaps
- Nombre d'unités fabriquées et de patients traités
- Soumission de déclaration à l'Afssaps
- Accusé de réception de la déclaration par l'Afssaps
- Informations incomplètes
- 1. Cliquer sur « Consulter »
- 2. Cliquer sur « Valider le statut »

Tableau récapitulatif des déclarations des préparations hospitalières :

R ⁿ	Désignation de la préparation	Nombre d'unités fabriquées	Nombre de patients traités	Cofinancement		Statut	Actions
				AN	ES		
DEC0001	Préparation A	10	10	0	0	En attente	Consulter
DEC0002	Préparation B	10	10	0	0	En attente	Consulter
DEC0003	Préparation C	10	10	0	0	En attente	Consulter

Figure 15- Tableau récapitulatif des préparations

2.5.1 Rappel des préparations déjà saisies

Vous pouvez consulter votre déclaration, éventuellement la modifier (si vous ne l'avez pas transmise) et la rappeler pour l'envoyer si vous l'avez mise en attente pour validation.

2.5.2 Nombre d'unités fabriquées et de patients traités

Pour enregistrer le nombre d'unités fabriquées et de patients traités, il convient de cliquer sur l'icône correspondant situé sur la ligne de la préparation concernée. Le tableau suivant apparaît à l'écran.

Figure 16- Déclaration du nombre d'unités fabriquées et de patients traités

Ce tableau sert :

- pour la première déclaration à l'Afsaps regroupant l'ensemble des déclarations réalisées du 24 janvier 2004 au 24 juillet 2004 et pour lesquelles, il vous est demandé de fournir le nombre d'unités fabriquées.
- pour établir le bilan biannuel.

Vous pouvez préciser le nombre d'unités fabriquées et le nombre estimé de patients traités pendant la période considérée pour le bilan. Vous pouvez également procéder par étape chronologique. Pour ce faire, vous devez cliquer sur :

- « valider la saisie en cours » pour enregistrer votre saisie ; une deuxième ligne apparaît alors et vous avez la possibilité de saisir les mêmes informations pour une période suivante. Ainsi, vous pouvez saisir à chaque fin de mois par exemple (période = 1 mois), le nombre d'unités fabriquées et le nombre de patients traités. L'application se charge automatiquement de calculer les sommes totales d'unités fabriquées et de patients traités lors de l'établissement du bilan périodique.
- Puis « enregistrer » pour envoyer les informations dans la base de données.

2.5.3 Etat d'avancement

Le tableau récapitulatif contient la liste des préparations hospitalières saisies et indique leur état d'avancement, c'est à dire :

- AS : Au moment de terminer la saisie, vous avez choisi de « mettre en attente pour validation » ; la déclaration est stockée dans la base. Vous avez la possibilité de appeler la déclaration, d'en modifier le contenu et de la valider par la suite.
- SM : Au moment de terminer la saisie, vous avez choisi d' « Envoyer la déclaration à l'Afsaps » : vous avez validé la déclaration de préparation en cours et les données sont inscrites dans la base. A partir de ce moment là, vous ne pouvez plus modifier vos données sauf demande exceptionnelle auprès de l'Afsaps.
- AR : L'Afsaps vous a envoyé un accusé de réception de la déclaration.
- II : L'Afsaps vous a notifié des informations manquantes dans la déclaration. Vous devriez compléter et la renvoyer à l'Afsaps.

Vous ne pouvez donc modifier votre déclaration que lors de ces deux états : AS et II.

2.5.4 Caractère confidentiel

La colonne « Confidentiel » indique votre souhait de communiquer ou non les informations contenues dans la déclaration, aux autres PUI (cf.2.4).

2.5.5 Statut de la préparation (maintenue - cessée).

Les préparations hospitalières ayant fait l'objet d'une déclaration et n'ayant plus été préparées pendant la période considérée sont à préciser. Le statut de la préparation hospitalière est par défaut « maintenue ». Vous cliquez sur le statut « cessée » si vous avez décidé d'arrêter la fabrication d'une préparation hospitalière alors que vous l'avez précédemment déclarée (cf. figure 15).

Cette information est à communiquer obligatoirement lors du bilan bi-annuel. Il est cependant conseillé de la saisir dans l'application dès que la cessation est effectuée. En effet, la date de cessation prise en compte par l'application est la date à laquelle vous changez le statut de votre préparation sur l'écran de votre ordinateur.

Exemple : Si vous arrêtez la réalisation d'une préparation le 10/08/2010 et vous changez le statut de votre préparation le 21/08/2010, l'application enregistre le 21/08/2010 comme date de cessation.

Le motif de cessation sera invoqué ainsi que son caractère définitif ou transitoire pendant la période considérée après avoir cliqué sur « Valider le statut ».

3. Déclaration du bilan périodique

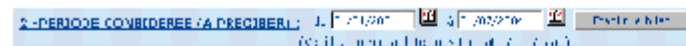
Le bilan périodique est à adresser tous les deux ans à compter du 24 janvier 2004. Seules les préparations hospitalières envoyées à l'Afsaps peuvent faire l'objet d'un bilan périodique. Il faut cliquer sur « Bilan périodique » puis « Restituer un bilan périodique » (cf. figure 17).

Figure 17- Chemin d'accès pour restituer un bilan périodique

La date de déclaration et vos coordonnées apparaissent alors.

3.1 Période considérée

La période considérée doit être précisée avant de cliquer sur « Etablir le bilan ».



3.2 Liste des préparations réalisées pendant la période considérée

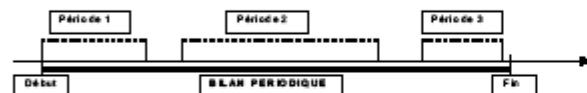
La liste des préparations hospitalières effectuées est automatiquement restituée sur l'écran.

Pour chacune des préparations, il est indiqué sa dénomination éventuelle, sa composition qualitative et quantitative en substances actives, sa forme pharmaceutique, ainsi que le motif de cessation.

Durant les deux ans séparant deux bilans, si vous avez régulièrement (bus les mds par exemple) enregistré le nombre d'unités fabriquées et le nombre de patients traités, l'application se charge de calculer les sommes totales d'unités fabriquées et de patients traités.

Remarque :

Pour que le bilan prenne en compte toutes les préparations réalisées et tous les patients traités, il faut que la date de fin de bilan soit postérieure à la date de fin de la dernière période considérée.



Exemple 1: La date de fin de bilan est postérieure à la date de fin de la période 3, toutes les préparations réalisées et les patients traités sont pris en compte dans le bilan.



Exemple 2: La date de fin de bilan est antérieure à la date de fin de la période 3, les préparations réalisées et les patients traités en période 3 ne sont pas pris en compte dans le bilan.

3.3 Liste des préparations cessées pendant la période considérée

La liste des préparations hospitalières cessées est automatiquement restituée sur l'écran.

Pour chacune des préparations, il est indiqué sa dénomination éventuelle, sa composition qualitative et quantitative en substances actives, sa forme pharmaceutique ainsi que le motif de cessation.

4. Mon profil

Vous pouvez retrouver toutes vos coordonnées sur cette page ainsi que changer votre mot de passe. Ce dernier peut être modifié autant de fois que vous le souhaitez. Le changement est pris en compte automatiquement.

5. Aide

Ce point du menu situé à gauche de votre écran est un lien vers le manuel d'utilisation.

6. Nous contacter

Vous pouvez adresser vos remarques et/ou questions à l'Afssaps en cliquant sur cet item.

Annexe 24 : Procédure de commande-expédition-réception des préparations hospitalières de médicaments anticancéreux à doses standardisées

	Procédure de commande, expédition et réception des préparations hospitalières de médicaments anticancéreux à doses standardisées ("Dose-banding" (DB))	Réf : XXXX
		Date : 12/2009
		Edition : 1

1. OBJET	Description des étapes de commande, d'expédition et réception des préparations hospitalières de médicaments anticancéreux à doses standardisées
2. DOMAINE DE VALIDITE	Durée de la convention de sous-traitance entre l'Hôpital Maillot et les hôpitaux bénéficiaires.
3. DOMAINE D'APPLICATION	Préparations standardisées d'anticancéreux
4. PERSONNEL CONCERNE	Pharmaciens et préparateurs en pharmacie des PUI de Metz, Thionville et Briey

	REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
NOM	Sidonie FAURE	Aura KHALIFE	Véronique NOIREZ
FONCTION	Etudiante en thèse	Pharmacien assistant	Pharmacien praticien
DATE	Décembre 2009	Décembre 2009	Décembre 2009
VISA			

Etape 1 : Commande des DB

La commande des DB, doit se faire par anticipation en fonction du stock minimum décidé pour la pharmacie cliente.

Celle-ci complète la première partie de la fiche de liaison de commande-expédition-réception (Annexe 1) au niveau des rubriques suivantes:

Nom de la PUI,

Nom et signature de la personne effectuant la commande,

Date de commande

Pour chaque molécule en préciser le nom, la dose, et les quantités souhaitées.

Elle garde le feuillet 3/3 (qui accuse le passage de la commande), et envoie par courrier les 2 feuillets restants à la PUI de Briey à l'adresse suivante :

Hôpital Maillot, Service Pharmacie –Mme Zemmouche
31, Avenue Albert de Briey
54151 BRIEY

Etape 2 : Préparation de l'expédition des DB (par la PUI de Briey)

Après réception des feuillets de commande, le pharmacien valide la commande en fonction des stocks de DB disponibles pour l'expédition.

Il remplit la 2^{ème} partie de la fiche de liaison en précisant :

La date d'expédition

Les caractéristiques des lots à envoyer (nom, dose, n°lot, date de péremption, conditions de conservation, et quantités envoyées)

Le nombre de colis à envoyer

Le pharmacien complète le tableur Excel de suivi des commandes et transmet la fiche aux préparateurs qui préparent les colis à expédier de la façon suivante.

1. Disposer les DB dans la caisse de transport adéquate. Veillez à respecter les conditions de conservation, notamment la chaîne du froid pour les produits se conservant entre +2 et +8°C.
2. Joindre le feuillet 1/3 de la fiche de liaison à l'intérieur de la caisse
3. Conserver le feuillet 2/3 jusqu'au renvoi par télécopie du feuillet 1/3 préalablement complété par l'hôpital client.
4. Fermer la caisse, l'identifier à l'aide des étiquettes correspondantes (Annexe 2), puis l'envoyer à l'adresse de livraison de l'hôpital bénéficiaire aux horaires de réception indiqués. Le transport est assuré par une navette existante ou dédiée (ambulance/taxi).

Etape 3 : Réception de la commande de DB (par la PUI cliente)

1. A réception de la caisse de transport, vérifier la conformité du contenu avec les indications de la fiche de liaison présente à l'intérieur.
2. Compléter la partie réservée à la PUI bénéficiaire (feuillet 1/3 de la fiche de liaison) en indiquant les informations suivantes :
 - La date de réception de la/les caisse(s).
 - Le nombre de caisses reçues
 - Conformité ou non du contenu
 - Le nom et la signature de la personne réceptionnant la/les caisse(s)

En cas de non conformité :

- Décrire la non-conformité
 - Contacter la PUI de l'hôpital Maillot, au 03 82 47 50 08
 - Décrire les mesures correctives conseillées et prises
3. Envoyer le feuillet 1/3 complété, par télécopie à l'hôpital Maillot au : 03 82 47 50 97
 4. Archiver le feuillet.

**Annexe 1 : Fiche de liaison : commande, expédition et réception des préparations
hospitalières de médicaments anticancéreux à doses standardisées
("Dose-banding" (DB))**

Partie réservée à la commande : (en provenance de l'hôpital bénéficiaire, de la PUI cliente)

Nom de l'hôpital : Nom et signature :

Date de commande:/...../.....

Nom de la molécule	Dose	Quantité

Partie réservée à l'expéditeur (hôpital Maillot de Briey) :

Date d'envoi :/...../..... Nom et signature du pharmacien :

Nom de la molécule	Dose	N°lot	Date de péremption	Conservation	Quantité
			/...../.....		
			/...../.....		
			/...../.....		
			/...../.....		
			/...../.....		

Nombre de colis : Température ambiante :

+2°C +8°C :

Nom et signature du préparateur ayant effectué le colisage :

Partie réservée à la réception (destinée à l'hôpital bénéficiaire, à la PUI cliente)

Date de réception :/...../.....

Conformité des colis reçus :

Nombre de colis reçus : Température ambiante : +2°C +8°C :

Contenu du colis ☐ Conforme ☐ Non-conforme

Description des non conformités :

.....

.....

Contacter la PUI de Briey au 03 82 47 50 08

Mesures correctives :

.....

Nom et signature :

Feuillet 3/3 à conserver par la PUI cliente

Feuillet 2/3 à conserver par la PUI de Briey

Feuillet 1/3 à joindre au colis, à conserver par la PUI cliente

Merci d'envoyer le feuillet 1/3 par télécopie une fois complété à l'Hôpital Maillot au 03 82 47 50 97

Annexe 2: Modèle des étiquettes utilisées pour l'envoi des Dose-Banding (fabriquées par l'hôpital de Briey) aux hôpitaux bénéficiaires dans le cadre de la sous-traitance

FRAGILE

**A MANIPULER AVEC PRECAUTION
ET AVEC DES GANTS EN NITRILE**

MEDICAMENTS CYTOTOXIQUES

**EN CAS D'INCIDENT APPLIQUER LA PROCEDURE
SPECIFIQUE ET PREVENIR L'EXPEDITEUR DU
COLIS**

**A CONSERVER AU REFRIGERATEUR
ENTRE +2°C ET +8°C
DES RECEPTION DES PRODUITS**

Expéditeur

**HOPITAL MAILLOT
SERVICE PHARMACIE – UCPC
Nom du pharmacien responsable des DB
31, Av. Albert de Briey
54151 BRIEY**

Annexe 25 : Suivi informatisé des commandes d'un lot de DB

Données relative au lot
Fluorouracile : mg=.....ml
Seringue voie IV
Conservation t amb
N° lot :
Fait le :
Périmé le :

Nombre d'unités fabriquées	
Nombre d'unités utilisées pour les contrôles	
Nombre d'unités disponibles à la dispensation	

PUI cliente	Qté commandée	Date	Qté envoyée	Date	Qté reçue	Date réception AR
Total						

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 21 janvier 2010

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE présenté par Sidonie FAURE <u>Sujet</u> : Les préparations hospitalières de médicaments anticancéreux à doses standardisées (concept de "Dose-banding") : une nouvelle technique de fabrication au CHR de Metz-Thionville <u>Jury</u> : Président : M Pierre LABRUDE, Professeur Juges : Mme Véronique NOIREZ, Pharmacien hospitalier, Mme Sophie ZEMMOUCHE, Pharmacien hospitalier, M. Jean VIGNERON, Pharmacien hospitalier	Vu, Nancy, le 14 décembre 2009 Le Président du Jury Le Directeur de Thèse M. LABRUDE Mme. NOIREZ  
Vu et approuvé, Nancy, le 18 décembre 2009 Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,  Chantal FINANCE 	Vu, Nancy, le 22.12.2009 Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1, pour le Président, et par Délégation, La Vice-Présidente du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire,  C. CAPDEVILLE-ATKINSON Jean-Pierre FINANCE N° d'enregistrement : 3186

N° d'identification : 3186

TITRE

Les préparations hospitalières de médicaments anticancéreux à doses standardisées (concept de "Dose-Banding") : Une nouvelle technique de fabrication au CHR de Metz- Thionville

**Thèse soutenue le 21 janvier 2010
Par Sidonie FAURE**

RESUME :

L'étude de préparations hospitalières de médicaments anticancéreux à doses standardisées (concept anglo-saxon de "dose-banding"(DB)) a été envisagée à l'Unité de Pharmacie Clinique Cancérologique (UPCC) du CHR de Metz –Thionville dans le but d'optimiser la préparation des chimiothérapies injectables, d'en améliorer les délais de mise à disposition afin de diminuer l'attente des patients.

Après avoir réalisé une étude de faisabilité du projet qui avait pour but de choisir une molécule candidate aux DB, et de mettre en place les contrôles et procédures nécessaires dans le respect des Bonnes Pratiques de Préparation et de la Pharmacopée Européenne, nous avons conduit une étude pilote de DB de 5Fluorouracile aux doses de 100, 600 et 800 mg. Durant celle-ci, nous avons cherché d'une part à vérifier l'intégration des DB (préparations de type hospitalières) dans le circuit habituel d'une préparation magistrale et d'autre part le gain de temps apporté par cette nouvelle activité.

Le bilan de cette étude apparaît plutôt positif mais au prix de contraintes qui rendent difficile l'extension de ce concept à d'autres molécules dans le cadre de l'organisation actuelle. Néanmoins, il reste d'actualité dans le cadre d'un projet de sous-traitance des préparations de chimiothérapies entre les hôpitaux de Metz, Thionville et Briey. Ce travail aborde les contraintes réglementaires liées aux préparations hospitalières ainsi qu'aux conditions de sous-traitance entre les établissements.

MOTS CLES : "Dose-banding", préparations hospitalières, anticancéreux, fabrication, étude de faisabilité, sous-traitance

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Madame Véronique NOIREZ, Pharmacien Praticien hospitalier	Hôpital ND de Bon Secours- CHR Metz-Thionville	Expérimentale ■ Bibliographique □ Thème □

Thèmes : 6

**1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie**

**2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle**