



Université de Strasbourg



FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG

Année 2024 – N° d'ordre :

---

**MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN  
PHARMACIE**

-

**ÉTUDE DE FAISABILITÉ ET MISE EN PLACE DES DOSES  
STANDARDISÉES AU SEIN DE L'UNITÉ DE RECONSTITUTION  
DES CHIMIOTHÉRAPIES DU CHU DE LA RÉUNION- SITE DE  
SAINT - PIERRE**

Présenté et soutenu par **Mathilde HEYBERGER**

Soutenu le 1<sup>er</sup> février 2024 devant le jury constitué de

Madame le Professeur Geneviève UBEAUD-SEQUIER,  
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Présidente du jury

Monsieur le Docteur Florent DRAPEAU,  
Praticien Hospitalier, Pharmacien, Directeur de thèse

Madame le Docteur Anne EL AATMANI,  
Praticien Hospitalier, Pharmacien, Autre membre du jury

Madame le Docteur Nelly ETIENNE-SELLOUM,  
Maitre de conférences des Universités, Praticien Hospitalier, Autre membre du jury

Approuvé par le Doyen et  
par le Président de l'Université de Strasbourg



Université de Strasbourg



FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG

Année 2024 – N° d'ordre :

---

**MÉMOIRE DU DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN  
PHARMACIE**

-

**ÉTUDE DE FAISABILITÉ ET MISE EN PLACE DES DOSES  
STANDARDISÉES AU SEIN DE L'UNITÉ DE RECONSTITUTION  
DES CHIMIOTHÉRAPIES DU CHU DE LA RÉUNION- SITE DE  
SAINT - PIERRE**

Présenté et soutenu par **Mathilde HEYBERGER**

Soutenu le 1<sup>er</sup> février 2024 devant le jury constitué de

Madame le Professeur Geneviève UBEAUD-SEQUIER,  
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Présidente du jury

Monsieur le Docteur Florent DRAPEAU,  
Praticien Hospitalier, Pharmacien, Directeur de thèse

Madame le Docteur Anne EL AATMANI,  
Praticien Hospitalier, Pharmacien, Autre membre du jury

Madame le Docteur Nelly ETIENNE-SELLOUM,  
Maitre de conférences des Universités, Praticien Hospitalier, Autre membre du jury

Approuvé par le Doyen et  
par le Président de l'Université de Strasbourg



## SERMENT DE GALIEN



## SERMENT DE GALIEN



**JE JURE,**

en présence des Maîtres de la Faculté,  
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens  
et de mes condisciples :

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

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

De ne dévoiler à personne les secrets  
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu  
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,  
que je sois moi-même honoré  
et estimé de mes confrères  
et de mes patients.

## REMERCIEMENTS

*Aux membres de mon jury,*

**A la Présidente de thèse, Madame le Professeur Geneviève UBEAUD-SEQUIER,** pour avoir accepté la présidence de mon jury de thèse. Merci pour votre accompagnement tout au long de mon internat. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**A mon Directeur de thèse, Monsieur le Docteur Florent DRAPEAU,** pour m'avoir proposé ce sujet passionnant. Travailler avec toi a été un réel plaisir, tant pour ta disponibilité, ton encadrement que par ta sympathie et ta bienveillance.

**A Madame le Docteur Anne EL AATMANI,** pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail, mais également pour votre accompagnement et votre sympathie lors de mon premier stage. Je vous remercie sincèrement.

**A Madame le Docteur Nelly ETIENNE-SELLOUM,** pour avoir accepté de compter parmi les membres de ce jury. Vos enseignements à la faculté m'ont été très enrichissants. Veuillez trouver ici mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger ce travail.

*Aux pharmaciens et équipes que j'ai rencontré,*

**Je remercie les pharmaciens et les préparateurs en pharmacie du service de Pharmacie-Stérilisation des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg** avec lesquels j'ai eu la chance de travailler depuis le début de mon internat. Merci aux pharmaciens qui ont participé à ma formation pour leur accompagnement au cours de cet internat et leurs précieux conseils.

**A l'ensemble des pharmaciens, préparateurs en pharmacie et agents logistiques de l'unité de pharmacotechnie du Centre Hospitalo-universitaire Sud de la Réunion** pour votre accueil si chaleureux, votre aide pour la mise en place de ce projet et votre immense gentillesse. Ce fut un vrai bonheur de collaborer avec vous durant cette année passée à vos côtés.

*A mes proches,*

**A mes parents**, qui me soutiennent depuis le début de ces longues études. Merci de m'avoir toujours poussé à réussir et de m'avoir soutenu dans les moments de doutes.

**A mon petit frère Raphaël**, qui malgré sa différence, m'a réservé un accueil enthousiaste à mon retour témoignant du lien d'affection qui nous unit.

**A ma sœur Cécile**, que j'aurais aimé voir dans l'assemblée à cette soutenance. Merci pour ce lien si précieux et solide que nous partageons malgré la distance.

**Aux co-internes** que j'ai que j'ai côtoyé durant mon parcours,

**A mes amis de longues dates**,

**Aux amitiés plus récentes**,

Je vous remercie pour vos soutiens et les moments de détente qui ont jalonné la rédaction de cette thèse.

# TABLES DES MATIERES

LISTE DES ENSEIGNANTS.....	3
SERMENT DE GALIEN.....	4
REMERCIEMENTS.....	5
LISTE DES FIGURES.....	11
LISTE DES TABLEAUX.....	12
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	13
INTRODUCTION.....	15
<b>I. CONTEXTE.....</b>	<b>17</b>
I.1 PREPARATION DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX INJECTABLES AU CHU SUD DE LA REUNION.....	17
I.1.1 Organisation de l'unité de reconstitution des anticancéreux.....	17
I.1.1.1 Locaux et équipements.....	17
I.1.1.2 Personnel et activité.....	18
I.1.2 Circuit général des chimiothérapies injectables au CHU Sud.....	21
I.1.2.1 Fonctionnement général au CHU sud.....	21
I.1.2.2 Spécificités des préparations anticipées.....	22
I.1.2.3 Délai d'attente et augmentation de l'activité.....	25
I.2 OBJECTIF.....	29
<b>II. DOSES STANDARDISEES.....</b>	<b>30</b>
II.1 CALCUL DES DOSES D'ANTICANCEREUX INJECTABLES.....	30
II.1.1 Méthode actuelle de calcul des doses d'anticancéreux.....	30
II.1.2 Discussion de la posologie en fonction de la surface corporelle.....	31
II.2 DEFINITION ET CONCEPT.....	34
II.2.1 Concept de Dose -Banding.....	34
II.2.2 Justification du concept.....	36
II.2.3 Expérience en France et à l'étranger.....	37
II.3 STATUT REGLEMENTAIRE DES DOSES STANDARDISEES.....	39
II.4 AVANTAGES ET LIMITES DES DOSES STANDARDISEES.....	40
<b>III. ETUDE DE FAISABILITE.....</b>	<b>43</b>
III.1 ETAT DES LIEUX DES DOSES STANDARDISEES DANS LES AUTRES URC.....	43
III.1.1 Enquête diffusée aux établissements de santé de France.....	43
III.1.1.1 Méthodologie.....	43
III.1.1.2 Résultats du questionnaire.....	43
III.1.1.3 Discussion.....	47
III.2 ANALYSE DE RISQUE.....	48
III.2.1 Périmètre du projet : Sélection des molécules éligibles aux doses standardisées.....	49
III.2.1.1 Critères retrouvés dans la littérature en France et à l'étranger.....	49
III.2.1.2 Définition des critères choisis par le CHU de Saint Pierre.....	50
III.2.2 Traçabilité : Logiciel Chimio®.....	54
III.2.3 Risque microbiologique lors du stockage à la pharmacie.....	54
III.2.3.1 Contexte.....	54
III.2.3.2 Objectif de l'essai.....	56



III.2.4	<i>Adhésion des IDE et prescripteurs</i> .....	57
III.2.5	<i>Attribution d'une dose standard</i> .....	57
III.2.5.1	Contexte.....	57
III.2.5.2	Circuit actuel des préparations non administrées .....	58
<b>IV.</b>	<b>MISE EN PLACE DES DOSES STANDARDISEES</b> .....	<b>62</b>
IV.1	MOLECULES ELIGIBLES ET DETERMINATION DES DOSES.....	62
IV.1.1	<i>Consommation annuelle</i> .....	62
IV.1.2	<i>Stabilité physico chimique</i> .....	63
IV.1.3	<i>Analyse des retours</i> .....	66
IV.1.4	<i>Estimation de la couverture de dose à l'aide de l'outil ADOC</i> .....	67
IV.1.5	<i>Score global</i> .....	68
IV.1.6	<i>Détermination des doses standards des molécules sélectionnées</i> .....	70
IV.1.6.1	Paclitaxel .....	70
IV.1.6.1.1	Fréquence de prescription en fonction des doses.....	70
IV.1.6.1.2	Préparation.....	71
IV.1.6.2	Oxaliplatine .....	72
IV.1.6.2.1	Fréquence de prescription en fonction des doses.....	72
IV.1.6.2.2	Préparation.....	73
IV.1.6.3	Bortézomib .....	74
IV.1.6.3.1	Fréquence de prescription en fonction des doses.....	74
IV.1.6.3.2	Préparation.....	75
IV.1.6.4	Fluorouracile .....	76
IV.1.6.4.1	Fréquence de prescription en fonction des doses.....	76
IV.1.6.4.2	Préparation.....	78
IV.2	INFORMATISATION DU CIRCUIT DES DOSES STANDARDS.....	79
IV.2.1	<i>Mise en place de la version 6 de Chimio®</i> .....	79
IV.2.2	<i>Formation des utilisateurs à Chimio® 6.0</i> .....	80
IV.3	METHODOLOGIE DE L'ESSAI DE STERILITE.....	81
IV.3.1	<i>Technique utilisée</i> .....	81
IV.3.2	<i>Milieux de culture utilisés</i> .....	81
IV.3.3	<i>Essai de fertilité</i> .....	82
IV.3.4	<i>Essai de positivité</i> .....	83
IV.3.5	<i>Essai de stérilité/Témoins négatif</i> .....	83
IV.3.6	<i>Matériel de production</i> .....	83
IV.3.7	<i>Protocole</i> .....	84
IV.3.7.1	Essai de fertilité .....	84
IV.3.7.2	Essai de positivité .....	84
IV.3.7.3	Essai de stérilité.....	84
IV.3.7.4	Essai .....	85
	Pour les diffuseurs : .....	86
	Pour les poches et les seringues :.....	86
IV.3.8	<i>Résultats et discussion</i> .....	87
IV.4	TRAVAIL PLURIDISCIPLINAIRE : COMMUNICATION INTERNE SUR LE PROJET.....	88
IV.5	REATTRIBUTION DES PREPARATIONS NON ADMINISTREES.....	89
IV.5.1	<i>Actions de maîtrise</i> .....	89
IV.5.2	<i>Nouveau circuit</i> .....	90
<b>V.</b>	<b>ÉVALUATION A DEUX MOIS ET DEMI ET DISCUSSION</b> .....	<b>91</b>
V.1	PREMIERS RESULTATS .....	91

<i>V.1.1 Doses standards préparées.....</i>	<i>91</i>
<i>V.1.2 Adhésion au projet des médecins et IDE.....</i>	<i>92</i>
<i>V.1.3 Etude des retours et réattribution des préparations.....</i>	<i>93</i>
<i>V.1.4 Délai de mise à disposition des préparations.....</i>	<i>97</i>
V.2 DISCUSSION .....	97
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>102</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>104</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>110</b>

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Plan des locaux pharmacotechnie au CHU de la Réunion.....	18
Figure 2 : Evolution du nombre de préparations réalisées selon le mois pour l'année 2022 .....	19
Figure 3 : Evolution annuelle des préparations non stériles.....	20
Figure 4 : Répartition des préparations réalisées par service en 2022.....	21
Figure 5 : Circuit des prescriptions des chimiothérapies : anticipation de la préparation des traitements en amont de la venue du patient (9).....	24
Figure 6 : Evolution du nombre de préparations faites en anticipées depuis 2019 .....	25
Figure 7 : Evolution du nombre de préparations réalisées entre 2012 et aujourd'hui.....	26
Figure 8 : Pourcentage de conformité de l'indicateur interne délais de dispensation de 2012 à 2022..	27
Figure 9 : Pourcentage de dispensation selon les objectifs de la SFPO (inférieure à une heure) depuis 2012 .....	28
Figure 10 : Formules de calcul de la surface corporelle (17) .....	31
Figure 11 : Facteurs influençant l'exposition systémique à une molécule (21).....	33
Figure 12 : Principe de la standardisation des doses selon Plumridge (24).....	35
Figure 13 : Principe du DB basé sur la surface corporelle Plumridge (23).....	35
Figure 14 : DB basé sur l'agent anticancéreux (23) .....	36
Figure 15 : Comparaison délai d'attente patient avec le nouveau circuit .....	40
Figure 16 : Répartition en (%) des différentes préparations retournées en 2022 .....	41
Figure 17 : Répartition du type d'établissement ayant répondu au questionnaire .....	44
Figure 18 : Variation de l'écart de dose entre la dose calculée et la dose standardisée suivant les établissements.....	46
Figure 19 : Données générales sur la molécule à standardiser .....	51
Figure 20 : Fréquence de prescription de chaque dose d'oxaliplatine sur l'année 2022 .....	52
Figure 21 : Estimation de la couverture de dose de chaque dose standard pour l'exemple de l'oxaliplatine .....	53
Figure 22 : Connecteur sécurisé male + spike de poche .....	55
Figure 23 : Répartition des doses de paclitaxel en nombre préparées en 2022 .....	71
Figure 24 : Répartition des doses d'oxaliplatine en nombre préparées en 2022 .....	73
Figure 25 : Répartition des doses de bortézomib en nombre préparées en 2022 .....	75
Figure 26 : Répartition des doses de fluorouracile bolus en nombre préparées en 2022. ....	77
Figure 27 : Répartition des doses de fluorouracile diffuseur en nombre préparées en 2022.....	77
Figure 28 : Paramétrage des DS avec le module « doses standards » de Chimio 6® .....	79
Figure 29 : Choix s'offrant au prescripteur pour une molécule disponible en DS.....	80
Figure 30 : Plan d'étude de l'essai de stérilité.....	85
Figure 31 : Circuit de réattribution d'une préparation non administrée.....	90
Figure 32 : Proportion de dispensation en DS parmi l'ensemble de nos prescriptions.....	91

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau I : Réponses au questionnaire .....	44
Tableau II : Critères et scores utilisés pour déterminer les molécules éligibles au DB.....	53
Tableau III : Echelle de calcul de l'indice de priorité du risque.....	60
Tableau IV : Grille d'analyse de risque selon la méthodologie AMDEC : mise en place d'un circuit de doses standard d'anticancéreux injectables.....	61
Tableau V : Nombre de préparations réalisées pendant l'année 2022 au CHU Sud de la Réunion.....	62
Tableau VI : Stabilité physico-chimique après dilution des 14 molécules retenues .....	63
Tableau VII : Top des molécules les plus retournées.....	66
Tableau VIII : Score attribué aux molécules les plus retournées .....	67
Tableau IX : Estimation de la couverture de dose à l'aide de l'outil ADoC .....	68
Tableau X : Classements par score des molécules éligibles à la standardisation des doses.....	69
Tableau XI : Doses standards et intervalle maximal et minimal correspondant à chaque DS .....	72
Tableau XII : Doses standards et intervalle maximal et minimal correspondant à chaque DS.....	74
Tableau XIII : Doses standards et intervalle maximal et minimal correspondant à chaque DS.....	76
Tableau XIV : Doses standards et intervalle maximal et minimal correspondant à chaque DS .....	78
Tableau XV : Doses standards et intervalle maximal et minimal correspondant à chaque DS.....	78
Tableau XVI : Souches de microorganismes utilisés pour les essais de fertilité, de positivité ainsi que les milieux de culture et les conditions de mise en culture (51).....	81
Tableau XVII : Synthèse des résultats des essais de stérilité, fertilité et positivité.....	87
Tableau XVIII : Résultats de l'essai sur les différents échantillons .....	88
Tableau XIX : Taux de prescriptions en doses standards sur la période de l'étude .....	91
Tableau XX : Nombre de préparations en DS réattribuées .....	94
Tableau XXI : Coût des préparations retournées et gains des réattributions en euros .....	95

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS**

ADOC : Analyse des Doses de Chimiothérapie

AMDEC : Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité

AMN : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Sanitaire de Sécurité du Médicament

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation Hospitalière

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CHOP : Cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone

CSP : Code de la Santé Publique

DB : « Dose Banding »

DS : Dose standard

EOH : Equipe Opérationnelle d'Hygiène

ES : Etablissements de Santé

ETP : Equivalent Temps Plein

FU : Fluorouracile

HDJ : Hôpital De Jour

HEGP : Hôpital Européen Georges Pompidou

IDE : Infirmier Diplômé d'Etat

IPR : Indice de Priorité du Risque

ISO : Organisation Internationale de Normalisation

IV : Intraveineux

NACL : Chlorure de sodium

NC : Non communiqué

ORL : Oto-rhino-laryngologie

PROCHE : Programme d'Optimisation du Circuit Chimiothérapie

PPH : Préparateur en Pharmacie Hospitalière

PUI : Pharmacie à Usage Intérieure

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produits

SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique

SC : Surface corporelle

URC : Unité de Reconstitution des Chimiothérapies

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

## INTRODUCTION

Le cancer est un problème de santé publique majeur. Pour la France métropolitaine en 2023, on estime à 433 136 le nombre de nouveaux cas de cancers, dont 245 610 hommes et 187 526 femmes. Entre 1990 et 2023, le nombre de nouveaux cas de cancers a doublé, avec une augmentation de 98 % des cancers chez l'homme et de 104 % chez la femme, toutes localisations confondues. En 2023, les cancers les plus fréquents restent le cancer du sein, de la prostate, du poumon et du côlon-rectum (1).

L'organisation de la prise en charge du cancer en France a considérablement évolué depuis plusieurs années. La circulaire cadre de 1998 précise l'organisation des soins en cancérologie avec déjà des notions de pluridisciplinarité dans la prise en charge des traitements, d'égalité d'accès aux traitements et d'égalité d'accès aux soins (2). En France, afin d'accompagner le développement d'un parcours personnalisé du patient atteint de cancer, plusieurs mesures ont été mises en œuvre suite aux différents Plans cancer dont la dernière phase est datée de 2019 (3). C'est le cas, par exemple, des réunions de concertation pluridisciplinaires, au cours desquelles est retenu le traitement anticancéreux le plus adapté pour un patient donné. C'est également le cas de la centralisation de la préparation des anticancéreux dans une unité spécifique sous responsabilité pharmaceutique. L'objectif de ces différents plans cancer est de réduire les inégalités, de sécuriser ainsi que d'intégrer une vision globale dans la prise en charge du cancer. Actuellement, dans la continuité des actions déjà mises en place, la stratégie décennale de lutte contre les cancers de 2021-2030 fixe des objectifs concrets en vue d'améliorer l'offre de santé sur la prévention primaire, le dépistage ou encore le taux de survie des cancers de plus mauvais pronostic (4).

Selon la circulaire du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie, la préparation et la reconstitution des cytotoxiques doivent être réalisées dans une unité spécifique avec isolateur ou hotte à flux laminaire sous la responsabilité d'un pharmacien (5). En effet, la préparation des anticancéreux est effectuée par les pharmacies à usage intérieur (PUI), en zone à atmosphère contrôlée (ZAC) au niveau des unités centralisées de préparation des médicaments anticancéreux. Cette pratique est régie par les Bonnes Pratiques de Préparations (BPP) de septembre 2022 qui est le nouveau texte opposable à partir du 20 septembre 2023 définissant les règles garantissant la qualité du produit final et la sécurité des patients ainsi que celle du personnel (6). Plus particulièrement, concernant la reconstitution des

chimiothérapies, la ligne directrice 1 « préparation de médicaments stériles » et la ligne directrice 2 « préparation de médicaments contenant des substances pouvant présenter un risque pour la santé et l'environnement » y font référence. Elles précisent les exigences particulières en terme de locaux, matériels, hygiènes et qualifications du personnel afin d'assurer une qualité de préparation microbiologique pour la reconstitution des chimiothérapies.

Les unités de pharmacotechnie des Etablissements de Santé (ES) et notamment l'unité de reconstitutions des chimiothérapies (URC) du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) SUD de la Réunion se préoccupent en permanence de la qualité, de la sécurité, de l'efficacité de leur offre de soins ainsi que la satisfaction des patients. Cependant, elles se retrouvent confrontées à des défis majeurs : d'une part une augmentation de leurs activités en lien avec la démographie de la population atteinte de cancer et d'autre part des contraintes économiques qui limitent les ressources à leur disposition pour y répondre. En réponses à ces problématiques, plusieurs solutions ont été étudiées dont la standardisation des doses de chimiothérapies intraveineuses. Celle-ci fait l'objet de ce travail.



## I. CONTEXTE

### I.1 Préparation des médicaments anticancéreux injectables au CHU Sud de la Réunion

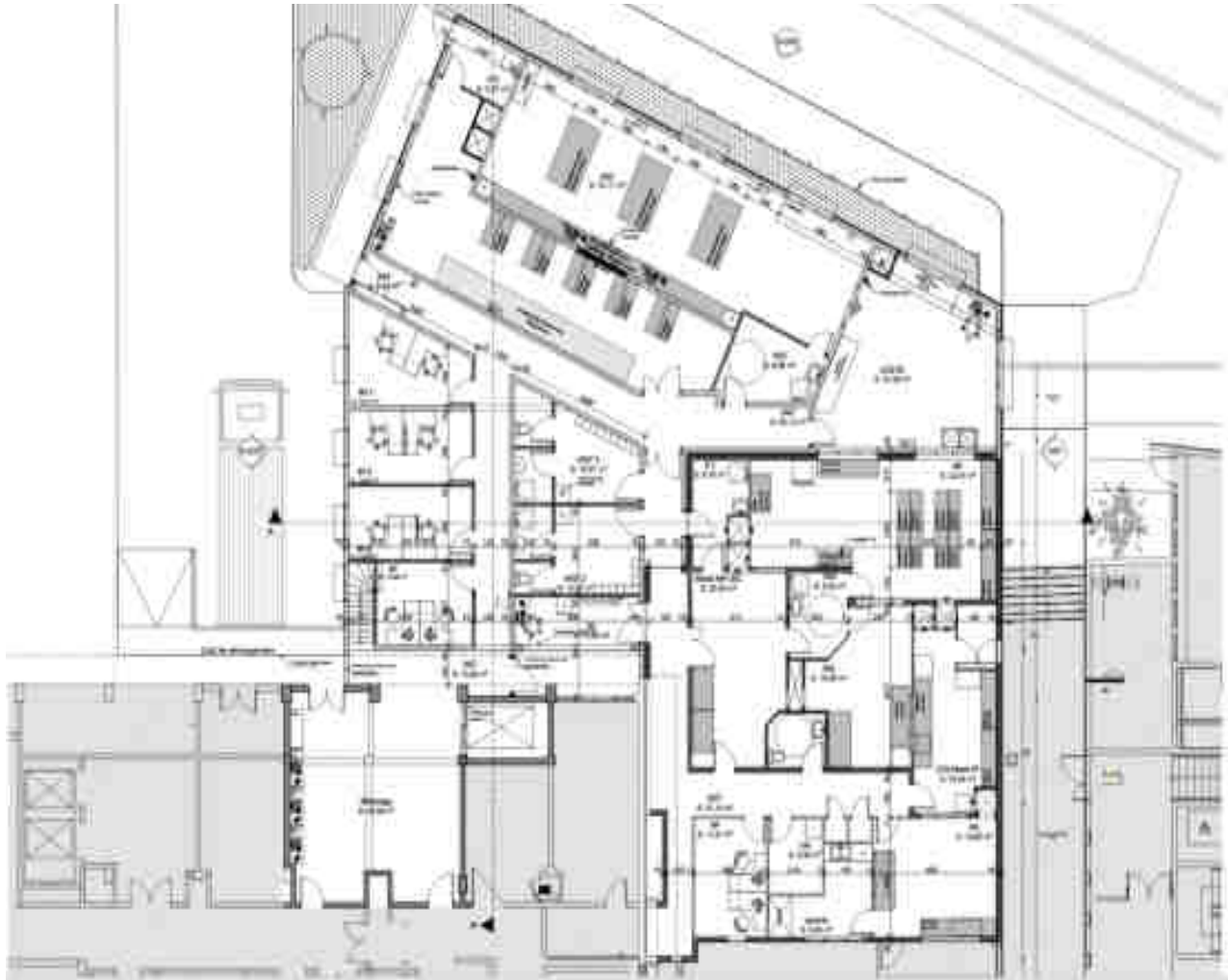
#### I.1.1 Organisation de l'unité de reconstitution des anticancéreux

##### I.1.1.1 Locaux et équipements

La préparation des anticancéreux destinés à la voie parentérale est réalisée au sein de l'URC de la PUI et répond à l'ensemble des exigences des bonnes pratiques de préparation des médicaments. Ces préparations sont destinées à des patients donnés et sont fabriquées extemporanément.

Le circuit de préparation des chimiothérapies anticancéreuses est informatisé depuis 2009 par le logiciel Chimio® et par le logiciel DrugCam® depuis 2020 pour le contrôle. Il s'agit d'un dispositif d'enregistrement vidéo permettant de s'affranchir du double contrôle visuel.

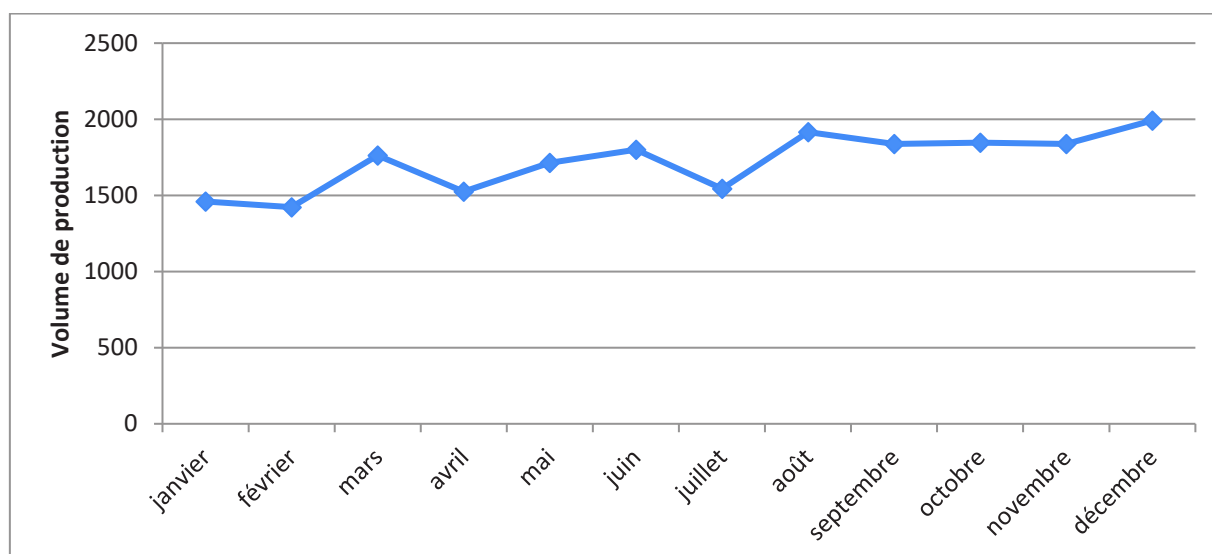
Depuis son déménagement dans ses nouveaux locaux en novembre 2022, la pharmacotechnie dispose de deux isolateurs doubles postes et d'une hotte destinée à la préparation des médicaments anticancéreux. Chaque isolateur est équipé de DrugCam®. Ils sont situés dans une zone à atmosphère contrôlée (ZAC) de classe C, comme définit dans les BPP. Cette zone de production possède des armoires et des réfrigérateurs où sont stockés les flacons d'anticancéreux ainsi que le matériel nécessaire à leurs reconstitutions. Les matières premières sont débarrassées de leurs emballages primaires dans une zone de décartonnage, puis passées dans la zone de production par l'intermédiaire d'un sas permettant de garantir le gradient de pression. De l'autre côté de la zone de production, les produits finis (poches, seringues et diffuseurs) sont transférés par un sas en zone de libération. Il existe également une zone d'habillage pour l'entrée et la sortie du personnel séparée de la zone de production. (*Figure 1*)



*Figure 1 : Plan des locaux pharmacotechnie au CHU de la Réunion*

#### L1.1.2 Personnel et activité

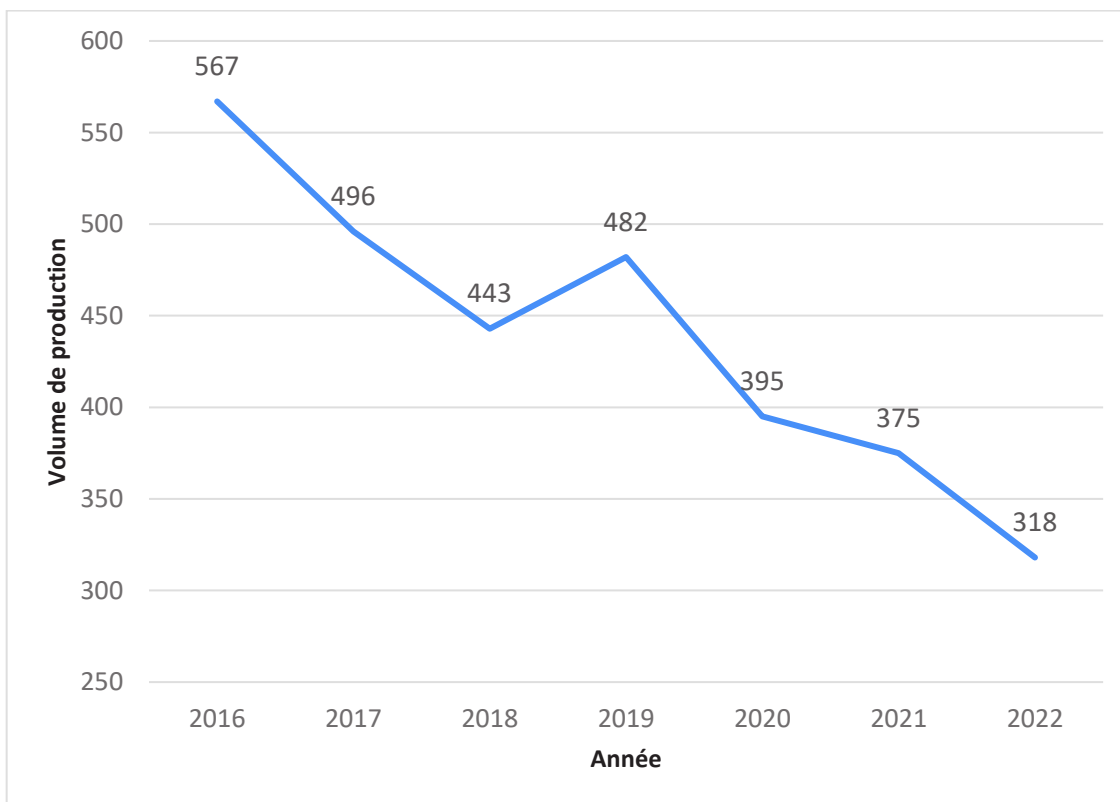
L'équipe se compose de quatre pharmaciens (3.3 ETP), de huit préparateurs en pharmacie hospitalière (PPH) et de deux agents logistiques. La pharmacotechnie est ouverte de 8h à 17h30 sans interruption du lundi au vendredi avec une période de production en présence des P.P.H de 8h à 16h30. En moyenne 1720 préparations stériles de chimiothérapie sont réalisées chaque mois avec une moyenne de 83 préparations par jour au cours de l'année 2022. (Figure 2).



*Figure 2 : Evolution du nombre de préparations réalisées selon le mois pour l'année 2022*

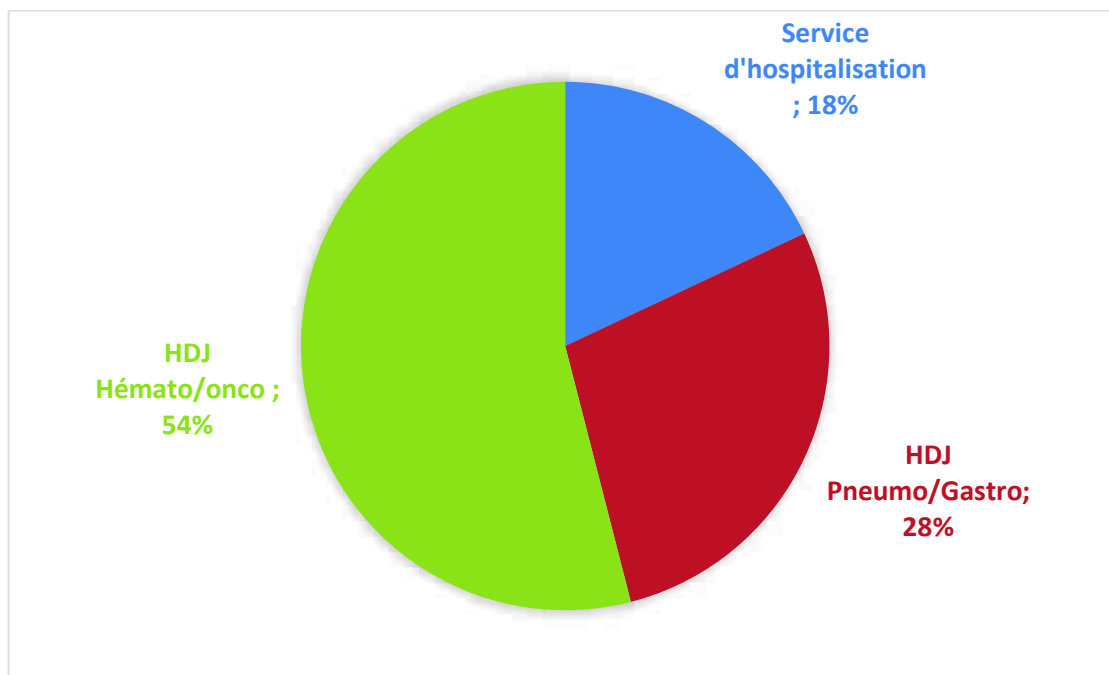
L'unité est certifiée depuis 2016 selon la norme ISO 9001 qui est une norme de système de management publiée par l'Organisation Internationale de Normalisation (ISO) (7). Les unités certifiées s'astreignent à respecter un cahier des charges contraignant et sont auditées chaque année par un organisme de certification indépendant. L'un des objectifs principaux est la satisfaction des exigences des clients c'est-à-dire des services de soins et donc du patient. Cette approche qualité suit une démarche d'amélioration continue en faisant appel à des outils d'analyse de risques ainsi qu'au suivi de nombreux indicateurs de production et de performance. Ces outils de surveillance permettront de vérifier l'efficacité des actions menées, d'identifier des risques et de trouver des axes d'amélioration.

L'unité de pharmacotechnie a également une activité de préparations non stériles principalement des préparations magistrales à destination de la rétrocession et pour les services d'hospitalisation. En 2022, le volume de préparations non stériles était de 318 ce qui représente en moyenne 1,2 préparation par jour. Cette activité tend à diminuer avec une diminution de l'activité de moins 15% entre 2021 et 2022 (figure 3).



*Figure 3 : Evolution annuelle des préparations non stériles*

Les anticancéreux injectables sont produits en grande majorité (82%) pour l'hôpital de jour d'hématologie/ oncologie et pour celui de pneumologie et gastrologie. Le reste des chimiothérapies est produit pour les différents services d'hospitalisation (*figure 4*). Au CHU de Saint Pierre sont traités les cancers digestifs, endocriniens, gynécologiques, hématologiques, les sarcomes, les cancers ORL, cutanées, thoraciques et cancers de sphères urologiques de l'adulte.



*Figure 4 : Répartition des préparations réalisées par service en 2022*

### *I.1.2 Circuit général des chimiothérapies injectables au CHU Sud*

#### **I.1.2.1** Fonctionnement général au CHU sud

L'URC fabrique des préparations magistrales stériles, cytotoxiques et anticorps monoclonaux. Les préparations sont sous formes stériles injectables, il peut s'agir de solutions prêtes à l'emploi, de poudres à reconstituer, suivies ou non d'une étape de dilution. Elles sont fabriquées selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et conformément aux BPP.

Le circuit des anticancéreux est informatisé : le logiciel Chimio® permet la prescription médicale, la validation pharmaceutique, l'édition de la fiche de fabrication et des étiquettes. Il permet également l'impression du bon de dispensation et la traçabilité de l'administration au patient. La libération des préparations est assistée par le logiciel Drugcam control®. Il s'agit d'un logiciel de contrôle vidéo de la fabrication des chimiothérapies. Il se découpe en deux modules :

- Le module DRUGCAM ASSIST dédié à la préparation informatisée.
- Le module DRUCAM CONTROL dédié au contrôle libératoire des préparations de chimiothérapies.

Une fois la libération faite par le pharmacien, les préparations sont soit directement livrées aux services par les agents logistiques ou soit stockées à la pharmacie en attendant la livraison aux services. Le stockage des chimiothérapies a lieu à la pharmacie dans un environnement contrôlé. En effet, les réfrigérateurs sont cartographiés et munis d'un suivi de température afin de maîtriser le stockage entre 2°C et 8°C. Le stockage à température ambiante est également suivi par des sondes de températures via un logiciel. Le transport entre la zone de préparation et le lieu d'administration est effectué par des agents logistiques. L'administration des préparations est réalisée par les infirmiers diplômés d'état (IDE) et doit être trace dans le logiciel Chimio®. Les préparations non administrées au patient sont retournées à la pharmacie avec une fiche de retour remplie par l'IDE permettant de s'assurer de la bonne conservation de la chimiothérapie dans le service. Les cures de chimiothérapies peuvent être administrées au patient dans un service de soins mais la majorité d'entre elles sont réalisées en hospitalisation de jours (HDJ). En HDJ la prise en charge du patient est complexe et se fait à « flux tendu » en faisant intervenir de nombreux acteurs. Chaque cure peut comprendre plusieurs préparations pour le même patient faisant partie du même protocole. A l'URC, l'activité de préparations est régulée par les prescriptions médicales dont le flux varie avec des pics et des creux durant la journée. Ces pics d'activités peuvent être pour les préparateurs et pharmaciens source de stress, ce qui peut engendrer des erreurs. Au niveau du patient et des équipes médicales, ceci peut générer des temps d'attentes et une gestion non optimale d'accueil des patients.

### 1.1.2.2 Spécificités des préparations anticipées

La préparation des chimiothérapies fait suite à une prescription médicale individuelle, basée sur la surface corporelle du patient, la clinique et la biologie. Cette prescription peut être faite la veille (en anticipation) ou le jour même de la venue des patients en fonction de la molécule prescrite. Au CHU de la Réunion à Saint Pierre, l'anticipation de la préparation des traitements en amont de la venue du patient a été mise en place en 2019 et s'inspire du programme PROCHE (Programme d'Optimisation du Circuit Chimiothérapie) développé à l'Hôpital Européen Georges Pompidou (H.E.G.P) à Paris en 2012 (8). Le but de cette démarche est de lisser l'activité au cours de la journée pour faire face à l'augmentation de l'activité, de diminuer le stress des équipes préparateurs et soignantes et de diminuer le temps d'attente des patients. En pratique, les IDE appellent les patients à J-2 afin de confirmer le rendez-vous, recueillir des éléments cliniques et la survenue d'évènements d'intercurrents afin d'évaluer la toxicité et vérifier la réalisation du bilan biologique (*figure 5*). Grâce à cela, le médecin dispose des informations nécessaires pour valider ou non le traitement dès la veille de la venue du

patient. Le « OK CHIMIO » du médecin va déclencher la validation pharmaceutique de la prescription par le pharmacien. La pharmacie va alors réaliser la fabrication des chimiothérapies la veille du rendez-vous du patient. Les préparations sont stockées à la pharmacie et dispensées aux HDJ le jour de la séance. Les molécules pouvant être anticipées ont été définies de manière collégiales entre les pharmaciens et médecins. Le projet est aujourd'hui étendu à dix-neuf molécules.

Liste des molécules :

- Bévacicumab
- Bortézomib SC
- Cabazitaxel
- Carboplatine
- Cisplatine
- Cyclophosphamide
- Docétaxel
- Epirubicine
- Etoposide
- Fluorouracile
- Gemcitabine
- Irinotecan
- Nivolumab
- Oxaliplatine
- Paclitaxel
- Pembrolizumab
- Pemetrexed
- Pertuzumab
- Trastuzumab SC et IV

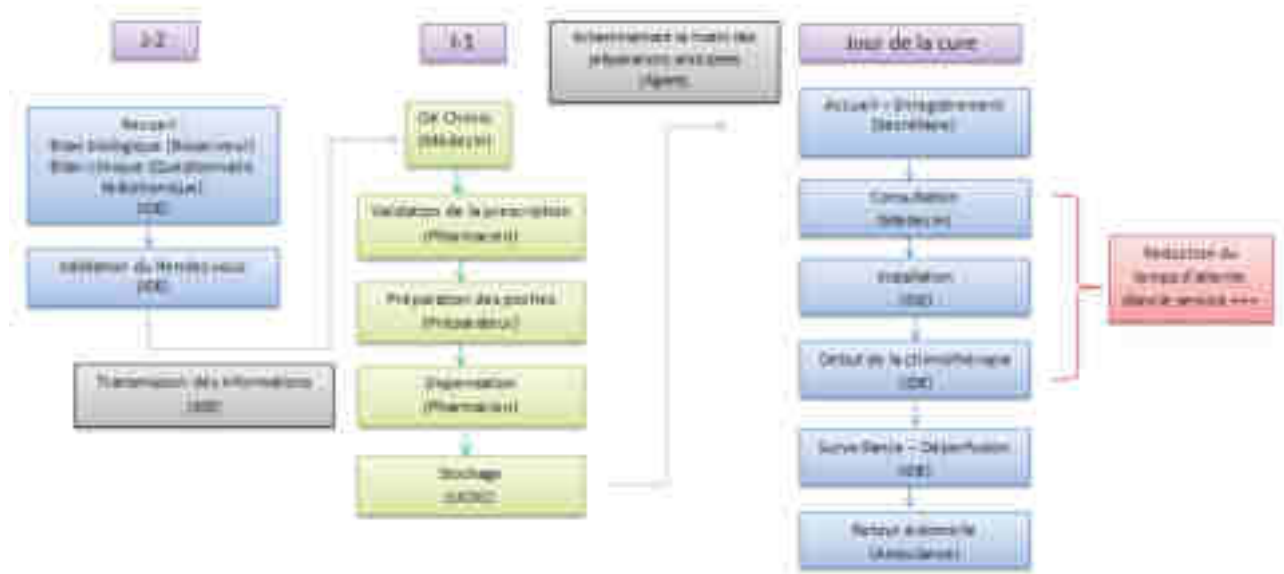


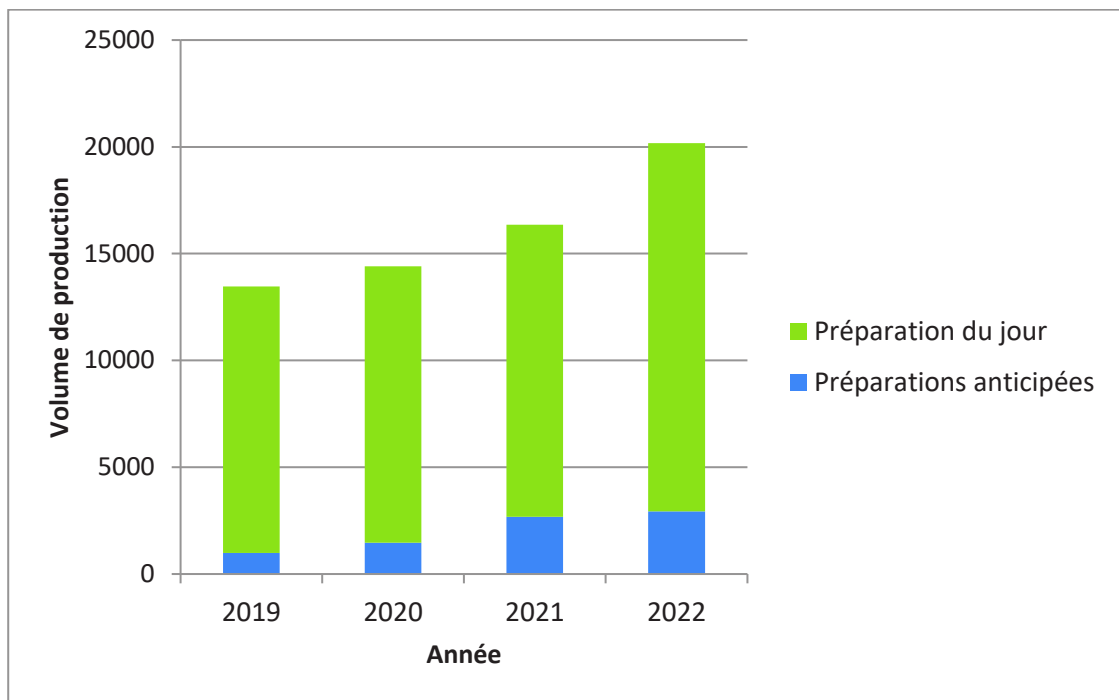
Figure 5 : Circuit des prescriptions des chimiothérapies : anticipation de la préparation des traitements en amont de la venue du patient (9)

Afin de maîtriser les délais d'attente pour les patients des indicateurs qualités de production sont relevés quotidiennement. Le nombre de préparations réalisées par jour, les délais de dispensations, l'heure de la première dispensation pour les HDJ ou encore le nombre de préparations réalisées de manière anticipée sont suivis. Ce travail permet lorsque l'on constate un dysfonctionnement de proposer des actions d'amélioration et de contrôler leurs efficacités.

Au niveau de ce tableau des indicateurs une partie est dédiée au relevé du nombre de préparations réalisées de façon anticipée par jour c'est-à-dire les préparations qui sont réalisées la veille de la venue du patient. Avant 2019, aucune préparation n'était réalisée en amont de la venue du patient. Depuis 2019, année de mise en place du projet le nombre de préparations faites de manière anticipée ne cesse d'augmenter (figure 6). En 2022, 2938 préparations anticipées ont été réalisées soit 17% des prescriptions des HDJ. Au lancement en 2019, la liste des préparations pouvant être réalisées en anticipées concernait sept molécules et aujourd'hui la liste a été étendue à dix-neuf molécules. Le but du projet d'anticipation des préparations était de réduire le temps d'attente des patients en HDJ suite à plusieurs insatisfactions des patients sur les délais d'attentes en HDJ. En effet, un questionnaire de satisfaction est réalisé au sein du service de l'HDJ d'oncohématologie avant et après la mise en place de la nouvelle organisation. Un second questionnaire est diffusé six mois après la nouvelle organisation et destiné uniquement aux patients dont les préparations ont été préparées de façon anticipée et ayant reçu



l'appel téléphonique. Le délai moyen de préparation des chimiothérapies entre le « OK CHIMIO » et la réception dans le service de soin est passé de 83 minutes avant mise en place à 52 minutes après. Cela représente une baisse de 37%. D'après le questionnaire mis en place six mois après le début de la nouvelle organisation, les patients trouvent que celle-ci permet de diminuer leur temps d'attente dans le service. Ce projet est donc largement en faveur de la diminution des délais et donc de la satisfaction des patients et des services. La meilleure répartition de la charge de travail en pharmacotechnie est également appréciée des équipes PPH et pharmaciens (9).

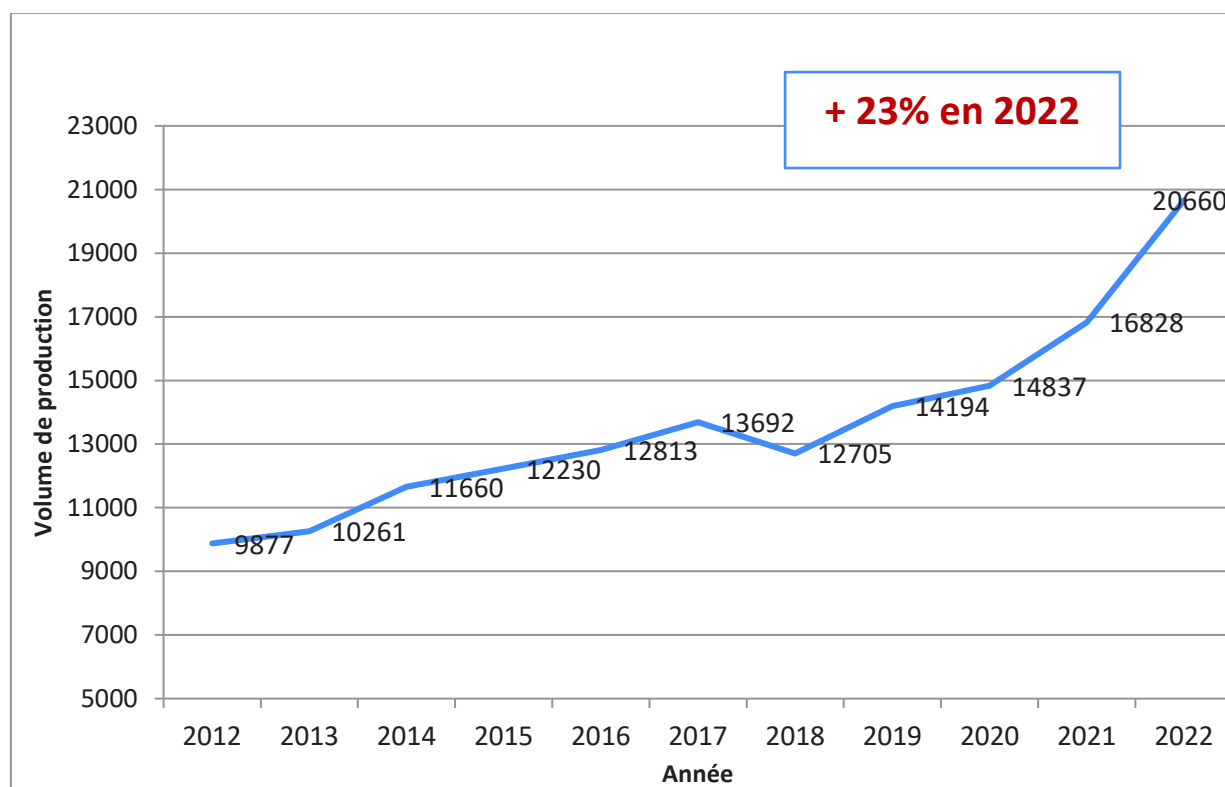


*Figure 6 : Evolution du nombre de préparations faites en anticipées depuis 2019*

### 1.1.2.3 Délai d'attente et augmentation de l'activité

Selon le panorama des cancers de 2022 de l'Institut National du Cancer, entre 2010 et 2018, le nombre de nouveaux cas de cancer a augmenté de 6 060 chez l'homme et de 23 053 chez la femme, mais le taux d'incidence standardisé a baissé chez les hommes (-1,4 %) et tend à se stabiliser chez les femmes (+0,7 %) (10). Le nombre de nouveaux cas s'est accru notamment en raison du vieillissement de la population et du développement des techniques de dépistages. Cette situation entraîne une hausse du nombre de patients traités par chimiothérapies et donc une augmentation du nombre de préparations à réaliser au sein des unités de reconstitution des chimiothérapies. En effet, l'unité du CHU Sud fait face à un accroissement

de l'activité + 45% de préparations de chimiothérapies entre 2019 et aujourd'hui à effectif constant (figure 7). Cela engendre un risque d'allongement des délais de mise à disposition des chimiothérapies pour les patients notamment pour les hôpitaux de jours et donc une augmentation du temps d'attente des patients.

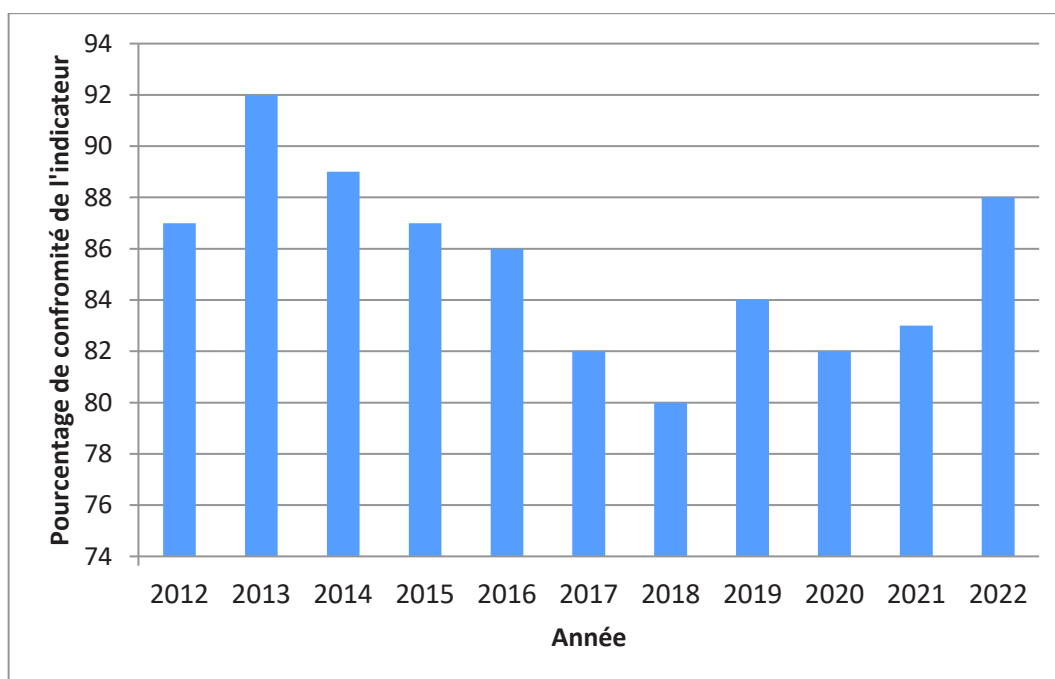


*Figure 7 : Evolution du nombre de préparations réalisées entre 2012 et aujourd'hui*

Une étude transversale a été conduite en 2015 dans l'un des HDJ de la région Champagne-Ardenne pour évaluer les délais de prise en charge et la satisfaction des patients traités en HDJ. Quatre cent quarante et un patients issus de différentes HDJ de Champagne Ardenne ont été inclus (11). Le ressenti des patients est estimé grâce au questionnaire Out-Patsat35. Le score moyen de satisfaction était de  $82 \pm 14$  (sur 100). Le délai moyen d'attente entre la consultation médicale et l'administration de la chimiothérapie était de  $81 \pm 48$  min. De plus, 22% des patients estiment que le temps d'attente est trop long. De même, l'enquête TemporELLES menée en 2015, s'intéressant à la satisfaction des patientes traitées par chimiothérapie en HDJ repartis sur l'ensemble du territoire français pour un cancer du sein montre que les patientes passent en moyenne trois heures en HDJ lors de chaque séance de chimiothérapie dont cinquante minutes à attendre (12). Pour 40 % d'entre elles ce temps d'attente est jugé trop long et souhaite une réduction. Or, on sait que d'après l'étude menée par

Kallen en 2012 au Centre de traitement ambulatoire à MD Anderson Cancer Center au Texas, le délai d'attente influence sur l'acceptation du traitement. Or, ce délai peut causer un absentéisme aux cures de chimiothérapies, il est donc important de chercher à le minimiser (13). Selon les recommandations de la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO) de juillet 2019 sur l'adaptation des ressources liées à la pharmacie oncologique, le délai d'attente d'un patient pour l'administration d'une préparation en hospitalisation de jour ne doit pas dépasser une heure après le « OK CHIMIO » (14).

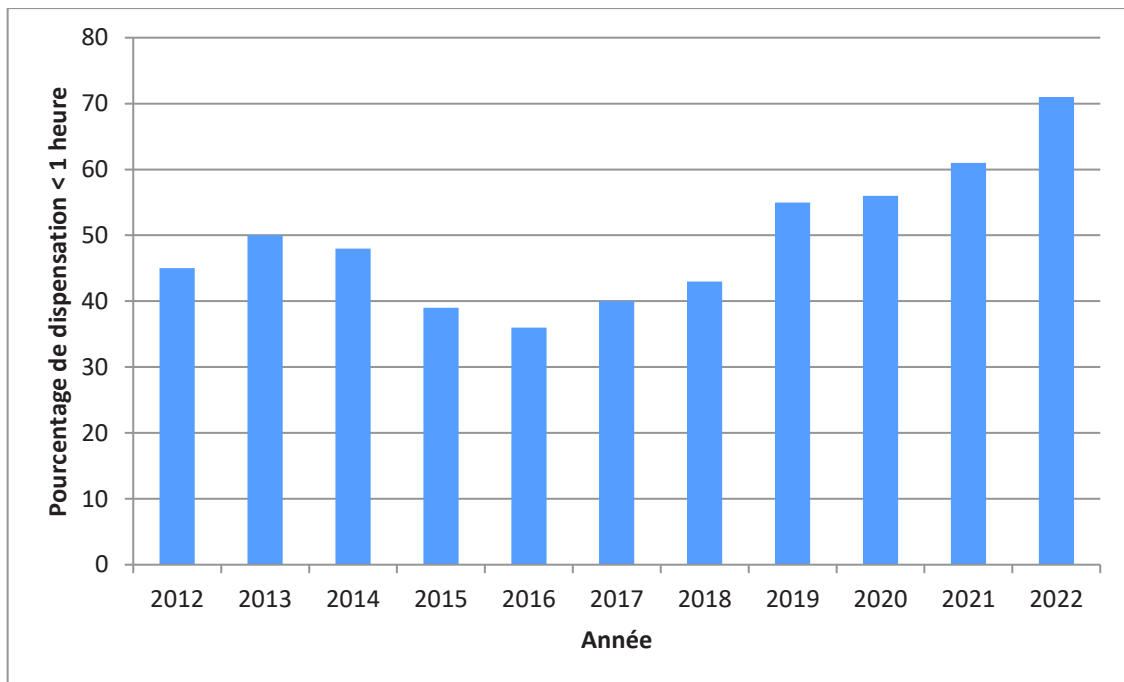
En ce qui concerne les délais de dispensation, le CHU Sud de la Réunion a mis en place un indicateur de suivi des temps de dispensation depuis 2012. Il s'agit d'une mesure du temps entre le « OK CHIMIO » donné par le médecin et la dispensation de la première préparation par le pharmacien. En interne, il a été décidé que l'indicateur était conforme si sur l'année au moins 85% des chimiothérapies avaient un délai de dispensation inférieur à quatre-vingt-dix minutes.



*Figure 8 : Pourcentage de conformité de l'indicateur interne délais de dispensation de 2012 à 2022*

On remarque que l'objectif d'un minimum de 85% de préparations dispensées en moins de quatre-vingt-dix minutes n'est pas respecté entre 2017 et 2021 (*Figure 7*). Cela peut s'expliquer par une augmentation constante de l'activité de préparation des chimiothérapies à effectif constant (45% entre 2019 et aujourd'hui). La mise en place des préparations en

anticipées en 2019 a permis d'améliorer les délais de mise à dispositif des chimiothérapies mais pas de répondre à l'objectif fixé par l'unité. Par ailleurs, selon les recommandations de la SFPO, ce délai doit être inférieur à une heure. On remarque sur la *figure 9* que depuis la mise en place du projet sur l'anticipation des préparations les délais de dispensation se sont améliorés mais ils restent trop longs pour répondre aux objectifs de la SFPO.



*Figure 9 : Pourcentage de dispensation selon les objectifs de la SFPO (inférieure à une heure) depuis 2012*

A travers la mise en place de l'anticipation des préparations en 2019, l'unité, certifiée selon la norme qualité ISO9001 réfléchit en permanence à des actions pour améliorer la prise en charge des patients. Tous ces éléments sont à l'origine d'une réflexion sur une organisation permettant de diminuer l'attente des patients. L'optimisation de production de chimiothérapie afin d'améliorer l'efficacité d'une unité de pharmacotechnie et au-delà de la prise en charge globale des patients d'oncohématologie est un objectif de l'équipe de pharmacotechnie du CHU depuis plusieurs années (15). C'est dans ce contexte d'amélioration continue que s'inscrit la mise en place des doses standardisées au sein de l'unité.

## **I.2 Objectif**

L'objectif principal de l'étude est de mettre en place une organisation reposant sur la standardisation des chimiothérapies afin d'améliorer les délais de mise à disposition des préparations. Le second objectif est pharmaco économique. En effet, la mise en place des doses standardisées permet de faciliter la réattribution des préparations à un autre patient si celle-ci n'a pas été administrée. Et enfin, nous évaluerons l'impact de cette nouvelle organisation sur la prise en charge du patient au moyen de suivi d'indicateurs qualités mis en place dans l'unité.

## II. DOSES STANDARDISEES

### II.1 Calcul des doses d'anticancéreux injectables

#### II.1.1 Méthode actuelle de calcul des doses d'anticancéreux

Historiquement, en raison de leur index thérapeutique étroit, les anticancéreux ont un mode de prescription particulier. Dès l'apparition des premières molécules, la dose des médicaments anticancéreux est calculée en fonction de la surface corporelle (SC). Le but est d'individualiser les doses prescrites pour être dans l'intervalle thérapeutique et rechercher la dose produisant un effet anti tumoral maximal tout en limitant la toxicité. La publication de Pinkel *et al* en 1958 introduit l'idée d'utilisation de la surface corporelle pour ajuster les doses d'anticancéreux à travers l'étude de la posologie de quatre anticancéreux en fonction du poids et de la SC d'animaux et d'humains (16). Il a démontré que les doses par unité de poids et les doses par m<sup>2</sup> étaient dans le même rapport de proportionnalité sauf pour des individus de petites tailles pour lesquelles les doses par kg étaient préférées en comparaison au doses par m<sup>2</sup>. Ensuite, l'équipe de Freireich *et al* en 1966 en étudiant la toxicité des anticancéreux chez les animaux et chez l'homme, établit une meilleure corrélation entre la dose létale pour 10% des animaux et la dose maximale tolérée chez l'homme, lorsqu'il se rapportait à la surface corporelle qu'au poids (17). Il recommande donc également d'extrapoler le calcul des doses de chimiothérapies en fonction de la surface corporelle de l'animal à l'homme.

Cependant, la corrélation entre la surface corporelle et la dose de cytotoxique a été étudiée seulement pour quelques molécules. En 2003, Smorenburg *et al* a étudié la pharmacocinétique du paclitaxel chez douze patients et démontre que la surface corporelle est liée à l'élimination du paclitaxel (18). Cette étude fournit donc une justification pharmacocinétique pour le calcul de la dose de cytotoxique en fonction de la surface corporelle. Depuis ces études, la recherche des posologies lors des essais cliniques des molécules anticancéreuses est réalisée en fonction de la SC. Ce mode de calcul est conservé lorsque les molécules obtiennent l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et est donc utilisé, faute d'alternatives validées, en routine pour les doses de chimiothérapies anticancéreuses.

Compte tenu de ces observations il semblait raisonnable de calculer les doses de médicaments anticancéreux injectables en fonction de la surface corporelle. Parallèlement, différentes méthodes ont été développées pour calculer la surface corporelle. Elle est estimée non pas par des mesures mais par des formules intégrant la taille et le poids du patient.

L'approche habituelle en pratique clinique consiste à utiliser la formule de Dubois et Dubois publiée en 1916 pour prescrire les anticancéreuses, formule utilisée par le logiciel Chimio® (19).

$$BSA = 0.007184 * Taille^{0.725} * Poids^{0.425}$$

Cependant, cette formule est contestée car elle n'a été calculée qu'à partir de neuf sujets. De nombreuses autres adaptations de cette équation suivirent :

Bardoes (1920) <sup>1</sup>	$SA (cm^2) = 1.43 \times (2 \times W \times 1000/H + 4 \times H \times (W \times 1000/H))^{0.725}$
Biering (1931) <sup>1</sup>	$SA (cm^2) = 10.9 \times W^{0.725} \times 100$
Breitman (1932) <sup>2</sup>	$SA (cm^2) = 0.0087 \times (H + W) - 0.26 \times 10000$
Boyd (1935) <sup>3</sup>	$SA (cm^2) = 3.207 \times W \times 1000^{0.778 - 0.0008 \times \log(W \times 1000)} \times H^{0.725}$
Helinke et al (1959) <sup>4</sup>	$SA (cm^2) = 1.138 \times G \times H$ (où G = tour de fesses en cm)
Celhan et George (1970) <sup>5</sup>	$SA (m^2) = 0.02350 \times W^{0.7319} \times H^{0.7216}$
Haycock et al (1978) <sup>6</sup>	$SA (cm^2) = W^{0.725} \times H^{0.725} \times 0.024265 \times 10000$
Mustaller (1987) <sup>10</sup>	$SA (m^2) = \sqrt{\frac{H \times W}{3600}}$

Figure 10 : Formules de calcul de la surface corporelle (17)

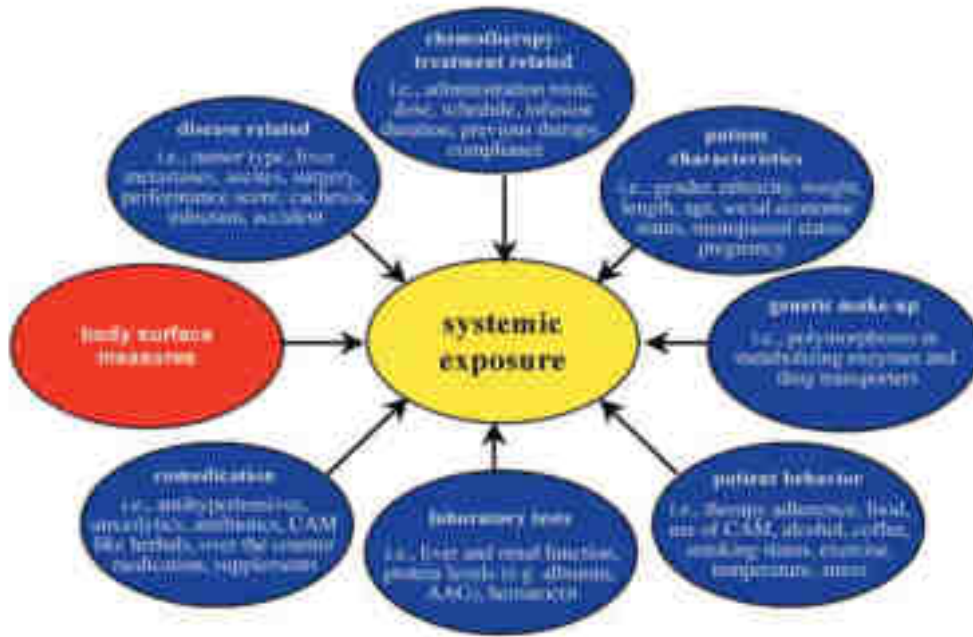
### II.1.2 Discussion de la posologie en fonction de la surface corporelle

Ce concept est discuté par plusieurs études. Tout d'abord, les différences de surface corporelle entre les espèces animales ne sont plus beaucoup plus importantes que chez l'homme. Dans l'article de Kaestner *et al* publié en 2007, des alternatives à l'individualisation des doses de chimiothérapie sont discutées (20). La corrélation entre la SC et la clairance d'une molécule n'a été démontrée seulement pour le paclitaxel comme expliqué précédemment (18). Plusieurs autres études publiées dans les années 90-2000 vont même dans le sens inverse.

L'étude menée par Grochow *et al* en 1990 chez 287 patients traités par neuf anticancéreux différents (alkylants, taxol et antimétabolites) montre qu'on ne retrouve pas de corrélation entre la clairance des médicaments étudiés et la surface corporelle. Ils ont étudié la corrélation entre paramètres pharmacocinétiques et poids, taille, SC pour ces neuf anticancéreux. La conclusion était que la surface corporelle n'était pas plus précise que le poids et la taille. Il montre également que les doses fondées en fonction de la surface corporelle ne parviennent pas à réduire la variabilité pharmacocinétique intra et interindividuelle. Une autre étude de 2001 aboutit au même constat pour trente-trois agents anticancéreux (21). Gurney *et al* en 1998 ont mené une étude dont le but principal est d'évaluer une possible corrélation entre la surface corporelle et les effets cliniques de l'épirubicine (22). La même dose d'épirubicine a été administrée chez vingt patients quel que soit leurs tailles et aucune corrélation n'a été observée entre la surface corporelle ou le poids corporel et les paramètres pharmacocinétiques tels que l'aire sous la courbe, la clairance de l'épirubicine et les taux sériques. On peut donc conclure que pour atteindre l'aire sous la courbe visée et donc adapter la dose de médicament, seule la clairance d'un médicament permet de connaître le profil d'élimination. Par ailleurs, on a vu précédemment que la SC n'est pas dans la majorité des cas reliée à la clairance.

La clairance d'une molécule dépend du profil d'élimination de chaque molécule ainsi que des capacités individuelles de métabolisation et d'élimination. Comme l'illustre la *figure 11* ci-dessous, l'exposition systémique à la molécule anticancéreuse est sous la dépendance de nombreux paramètres pharmacocinétiques et facteurs individuels, génétiques et environnementaux. Ces facteurs ne sont pas tous mesurables et on ne retrouve pas de corrélation avec la SC.





*Figure 11 : Facteurs influençant l'exposition systémique à une molécule (23)*

Des publications ont comparé les différences de variations interindividuelles entre les doses calculées avec la SC par rapport à une dose fixe et ont montré que le calcul selon la SC ne réduisait pas les variations interindividuelles par rapport à la dose fixe (23). De plus, actuellement, certaines thérapies sont administrées à doses fixes c'est le cas par exemple du développement du trastuzumab SC. Dans cette étude de 2013, il est montré que l'exposition sous cutanée à des doses fixes de trastuzumab entraîne une exposition comparable à la dose intraveineuse (24).

Ces différentes études viennent donc rationaliser ce mode de prescription et montre l'intérêt et la possibilité de standardiser le calcul des doses d'anticancéreux. Le manque de données sur les calculs alternatifs de dose des anticancéreux injectables expliquent que l'usage de la surface corporelle pour adapter les posologies des anticancéreux perdure en oncologie.

## II.2 Définition et concept

### II.2.1 Concept de Dose -Banding

Le concept de « Dose Banding » (DB) est publié pour la première fois en 1998 par Baker et Jones (25). En 1998, l'équipe de J. Baker de l'Hôpital Universitaire de Birmingham réalise un travail sous forme d'audit dont le but était de rationaliser le flux de production des anticancéreux afin d'éviter aux patients d'attendre leur chimiothérapie pendant trop longtemps et de réduire les coûts. La solution était alors la préparation anticipée des chimiothérapies et la mise en place des doses standardisées. Le protocole CMF (cyclophosphamide, méthotrexate et 5-Fluorouracile) utilisé dans le cancer du sein est choisi pour la mise en place. Un écart de 5% est utilisé entre la dose standardisée et la dose calculée selon la surface corporelle. Chaque dose standardisée est administrée sous forme de seringue pré-remplie dont les doses additionnées permettent d'atteindre la dose standardisée. Les seringues pré-remplies ont été fabriquées par le laboratoire Baxter et ré-étiquetées par la pharmacie. Grâce à la mise en place du DB, les auteurs ont observé une diminution temps d'attente des patients, une économie financière ainsi qu'une augmentation du nombre de patients traités dans les centres. En 2001, l'équipe de Plumridge reprend les travaux effectués par Baker à Birmingham, définit le DB et pose les bases du concept (26). Le DB est défini comme « un système par lequel, grâce à un accord entre les prescripteurs et les pharmaciens, les doses de médicaments anticancéreux injectables calculées sur une base individuelle (surface corporelle) sont arrondies afin de déterminer des intervalles standards. Le maximum de variations entre la dose standard et les doses calculées en fonction de la surface corporelle est de 5% ou moins. Une gamme de seringues pré-remplies ou des poches sont fabriquées par la pharmacie en vue d'administrer ces doses standards ». Le principe du concept est illustré dans la *figure 12*. Dans cet exemple, un médicament cytotoxique est administré à  $600 \text{ mg/m}^2$  pour une personne de  $1,60 \text{ m}^2$  soit une dose de 960 mg. En utilisant le principe de standardisation des doses une dose standard de 950 mg serait administrée au patient (intervalle de dose de 926 à 975 mg). En effet, les doses calculées en fonction de la surface corporelle comprises entre 875 mg et 924 mg seront arrondies à 900 mg et les doses calculées comprises entre 925 et 975 mg seront arrondies à 950 mg. L'écart de dose entre la dose calculée et la dose standardisée sera de maximum 5%.

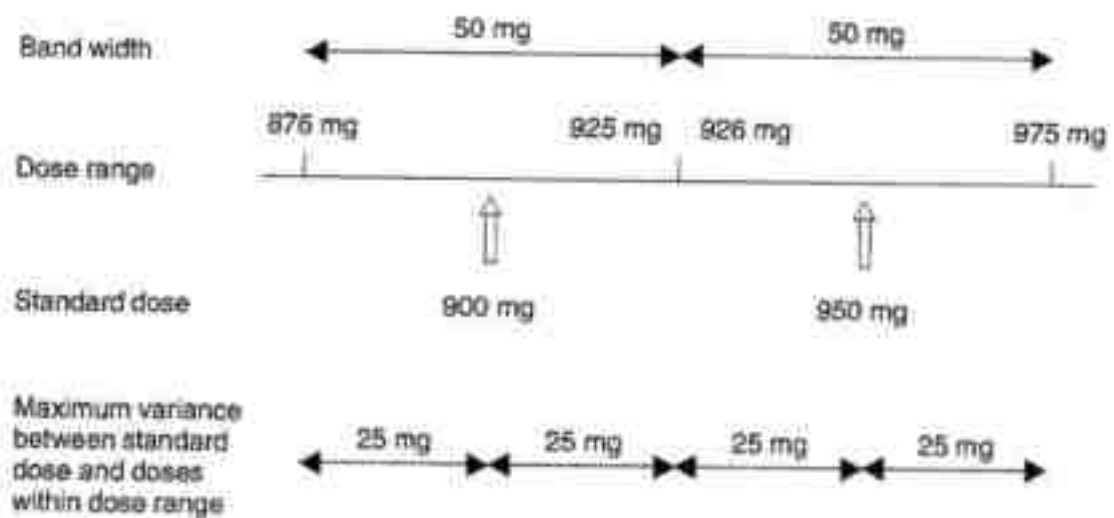


Figure 12 : Principe de la standardisation des doses selon Plumridge (26)

Dans ce centre, les pharmaciens ont entrepris la standardisation du fluorouracile, du cyclophosphamide, du méthotrexate, de la doxorubicine et de l'épirubicine. Ils introduisent également la notion de stabilité microbiologique et chimique et d'un volume de production suffisant pour choisir ou non de standardiser la molécule.

Il existe plusieurs méthodes pour définir les doses standardisées :

- Le DB basé sur la surface corporelle (figure 13)

Table 1.  
Dose-Banding Scheme for Fluorouracil Based on Grouping by Body Surface Area (BSA)<sup>a</sup>

BSA (m <sup>2</sup> )	Calculated Dose (mg) <sup>b</sup>	Standard Dose (mg)	Syringes Used <sup>c</sup>	Variance, mg (%) <sup>d</sup>
<i>Band 1</i>		1025	125 mg + 900 mg	
1.70	1020			5 (0.5)
1.75	1050			25 (2.4)
<i>Band 2</i>		1125	125 mg + 1000 mg	
1.80	1080			45 (4.0)
1.85	1110			15 (1.3)
1.90	1140			15 (1.3)
1.95	1170			45 (4.0)

<sup>a</sup>Adapted from reference 4. Two dose bands only are shown as examples.

<sup>b</sup>For fluorouracil 600 mg/m<sup>2</sup>.

<sup>c</sup>In this example, prefilled syringes contain fluorouracil 125, 500, 750, 900, or 1000 mg.

<sup>d</sup>Absolute difference between the standard and calculated doses. Percentage is based on the difference from the standard dose.

Figure 13 : Principe du DB basé sur la surface corporelle Plumridge (26)

Pour une dose de fluorouracile de 600mg /m<sup>2</sup>, les doses individualisées pour les SC de 1,7 et 1,75 étaient respectivement de 1020 et 1050 mg. Une dose standard unique de 1025 mg a ensuite été administrée pour toutes les doses individualisées tombant dans cet intervalle en utilisant des seringues pré-remplies de différents dosages de chaque cytotoxique. La variance de la dose standard pour chaque intervalle est fixée à un maximum de 5% de celle calculée de façon individualisée.

- Une autre approche consiste à définir les doses standardisées en se basant sur la dose standard.

Au contraire de la méthode basée sur la surface corporelle, la dose standard est le point médian de l'intervalle. Comme montré sur la *figure 14*, cette méthode prend en compte la dose calculée avec la surface corporelle mais sur des intervalles de doses définis en fonction de la dose standard choisie.

Table 2.  
**Dose-Banding Scheme for Fluorouracil Based on Grouping by Dose Range<sup>a</sup>**

Calculated Dose Range (mg)	Standard Dose (mg)	Syringes Used <sup>b</sup>	Maximum Absolute Variance, mg (%) <sup>c</sup>
776–825	800	400 mg + 400 mg	25 (3.1)
826–875	850	250 mg + 600 mg	25 (2.9)
876–925	900	100 mg + 800 mg	25 (2.8)
926–975	950	250 mg + 700 mg	25 (2.6)
976–1025	1000	500 mg + 500 mg	25 (2.5)

<sup>a</sup>For patients with a body surface area of 1.4–1.7 m<sup>2</sup> receiving fluorouracil 600 mg/m<sup>2</sup>.

<sup>b</sup>In this example, prefilled syringes contain fluorouracil 250, 300, 400, 500, or 600 mg.

<sup>c</sup>Absolute difference between the standard dose and the extremes of the dose range. Percentage is based on the difference from the standard dose.

*Figure 14 : DB basé sur l'agent anticancéreux (26)*

### II.2.2 Justification du concept

Les conséquences au niveau pharmacocinétique de ce nouveau mode de calcul de dose des chimiothérapies ont été étudiées par Chatelut *et al* (21). Cette étude compare selon des critères pharmacocinétiques, les doses standardisées aux doses individuelles (selon la surface corporelle) et aux doses fixes pour la cisplatine (n= 283), la doxorubicine (n=103), l'irinotecan (n=187), le paclitaxel (n=80), docétaxel (n= 169) et le topotécan (n =190). En effet, dans cette étude les auteurs comparent l'aire sous la courbe de six anticancéreux avec soit des posologies

calculées selon la surface corporelle, soit en doses standardisées, soit en doses fixes. Les résultats n'ont pas montré de différence significative en termes d'aire sous la courbe cible entre les doses calculées selon la surface corporelle et les doses standardisées pour les molécules étudiées. Cette étude confirme la faisabilité des doses standardisées sur des preuves pharmacocinétiques. Cependant peu d'études ont été publiées sur les conséquences cliniques au niveau de la toxicité et au niveau de l'efficacité du traitement. L'étude de Jenkins a évalué la différence de tolérance en arrondissant les doses d'anticancéreux chez des patientes traitées pour un cancer du sein par le protocole FEC (5-fluorouracile, épirubicine, cyclophosphamide) (27). Les effets indésirables aigus ont été étudiés sur une cohorte de 662 patientes dont les doses ont été calculées selon la surface corporelle ou arrondies à +/-5% par rapport à la valeur calculée en fonction de la surface corporelle. Cette étude n'a pas montré de différence dans l'apparition d'effets secondaires entre les deux cohortes de patientes.

### *II.2.3 Expérience en France et à l'étranger*

Le concept se généralise en Grande Bretagne, le réseau des pharmaciens oncologiques anglais propose en 2008 un guide pour la mise en place du DB dans les unités de reconstitutions des chimiothérapies (28). Il s'agit d'une pratique assez répandue au Royaume Uni, en effet, en 2010 déjà 48 établissements de santé avaient mis en place le DB. D'après ce guide les médicaments dont la posologie est en mg/m<sup>2</sup> ayant une stabilité physico-chimique assez longue et étant fréquemment utilisés peuvent être éligibles à la standardisation. Les auteurs détaillent les bénéfices, les inconvénients et la méthode utilisée. Ils conseillent d'utiliser le calcul des DS en se basant sur une variance de maximum 5% autour de la surface corporelle du patient.

Ensuite en 2013, le National Health System (NHS) en Angleterre introduit un programme national ainsi que des recommandations pour la mise en place du DB et propose des candidats. Le réseau propose des tables d'aide à la mise en place pour dix-neuf candidats. Depuis le concept a été déployé plus largement. On retrouve dans la littérature de nombreux travaux sur la mise en place des doses standardisées. (29–32)

En France le DB a commencé à se développer dans les années 2000. En effet, depuis 2007, l'Hôpital de Saint Louis et l'Institut Curie à Paris travaillent sur la standardisation des doses (31). A l'hôpital Saint Louis, les doses sont préparées en lot avec le statut de préparation hospitalière grâce à une pompe péristaltique. De plus, l'administration en plusieurs seringues

est jugée à risque, les doses standards sont préparées en un seul contenant. Le DB n'est pas réservé au CHU plusieurs exemples retrouvés dans la littérature en témoignent. En effet, le centre hospitalier (CH) du Mans en 2013 a choisi de standardiser les molécules dont le volume de production est supérieur à 500 préparations par an et dont la stabilité est d'au moins 2 semaines (29). Le fluorouracile, le cyclophosphamide ont d'abord été standardisés. De plus, le CH de Versailles en 2015 met en place la standardisation des doses pour le fluorouracile en bolus et diffuseur, la carboplatine, le cyclophosphamide, la gemcitabine, l'oxaliplatine, le paclitaxel, le rituximab (34). Quatre à cinq doses standards permettent de couvrir au moins 60% de la production annuelle. Lors de l'ajustement des intervalles le maximum de variation tolérée entre la dose standard et la dose calculée selon la surface corporelle a été fixé à 10%. Le CHR Metz-Thionville en 2010 a publié une étude décrivant la standardisation des doses de 5 FU (35). En utilisant un procédé semi-automatique, il a été choisi d'associer plusieurs seringues pour couvrir la dose à administrer. Le travail a été repris par M. Humbert en 2016, et appliqué à l'oxaliplatine et au diffuseur de 5FU (36).

Dans la littérature, un certain nombre d'expériences à l'étranger sont publiés. Par exemple, en 2021 en Suède à l'hôpital de Karolinska, pour être standardisées les molécules doivent avoir un minimum de 200 préparations par mois et 3 à 5 doses doivent couvrir 60% de la production (32). Pour citer un autre exemple, Fieft *et al* une étude a été menée sur la standardisation de l'oxaliplatine indiqué dans le cancer colorectal dans quatre hôpitaux situés en Australie (37). Dans cet article, l'adhésion des prescripteurs ainsi que les économies réalisées ont été étudiées. En résumé, ces différentes expériences nationales et internationales ont permis de souligner l'hétérogénéité des pratiques et permettent également de dégager les avantages et inconvénients du DB.

## II.3 Statut réglementaire des doses standardisées

Actuellement les préparations de chimiothérapies sont préparées de manière individuelle et nominative. Il s'agit de préparations magistrales. En effet, celles-ci sont définies par le code de la santé publique (article L. 5121-1 du code de la santé publique (CSP)) comme « tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé lorsqu'il n'existe pas de spécialité pharmaceutique adaptée ou disponible disposant d'une autorisation de mise sur le marché (...) soit extemporanément en pharmacie, soit dans les conditions prévues à l'article L.5125-1 ou à l'article L.5126-6 » (38). A la différence des préparations hospitalières qui sont 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, lorsqu'il n'existe pas de spécialité pharmaceutique adaptée ou disponible. Les préparations hospitalières sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par une pharmacie à usage intérieur de l'établissement. Elles font l'objet d'une déclaration auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, dans des conditions définies par arrêté du ministre chargé de la santé ».

La nouvelle version des BPP de 2022 n'évoque pas le principe des doses standardisées (6). Peu d'éléments réglementaires sur le statut des préparations standardisées sont disponibles. Pour le moment, le statut des préparations des doses standardisées dépendra de l'organisation et du processus de fabrication de chaque centre.

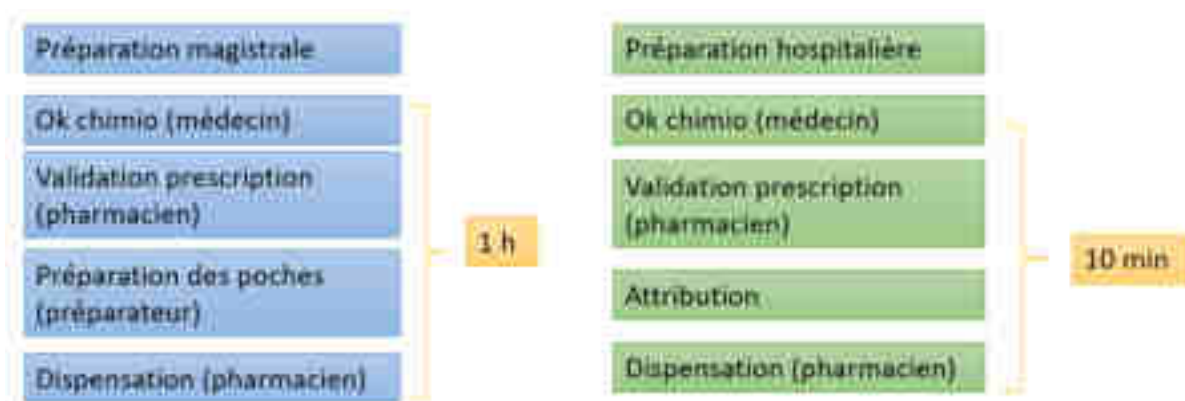
Dans notre organisation, les préparations standardisées sont dans un premier temps réalisées de façon nominative suite à la prescription médicale. Elles répondent donc à la définition d'une préparation magistrale. Dans un second temps, le projet est de préparer des chimiothérapies à l'avance en petites séries de doses standardisées. Une fois, la prescription médicale réalisée, la préparation d'anticancéreux injectables sera attribuée à un patient donné. Dans ce cas, la préparation ne répond plus à la définition des préparations magistrales donnée par le CSP mais à la définition de la préparation hospitalière. Ce changement de statut demande des contrôles analytiques supplémentaires et une déclaration auprès de l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM).

Lors de la mise en place des doses standardisées, les poches préparées mais non administrées à un patient pourront être réattribuées ultérieurement par la pharmacie à un autre patient qui bénéficie de la même dose standardisée. L'éventualité d'une réattribution de

préparation est envisagée dans le chapitre 5 « Opérations conduisant à la réalisation d'une préparation pharmaceutique » des BPP de 2022. Elles spécifient que la réattribution des préparations doit faire l'objet d'une analyse de risque et d'une procédure. Il est indiqué que pour les préparations dont la conservation doit être au réfrigérateur qu'il convient de s'assurer qu'aucune rupture de ces conditions ne s'est produite. Ce procédé est donc sous la responsabilité du pharmacien et doit faire l'objet d'une procédure définissant les modalités de réattribution afin d'éviter tout risque d'erreur.

## II.4 Avantages et limites des doses standardisées

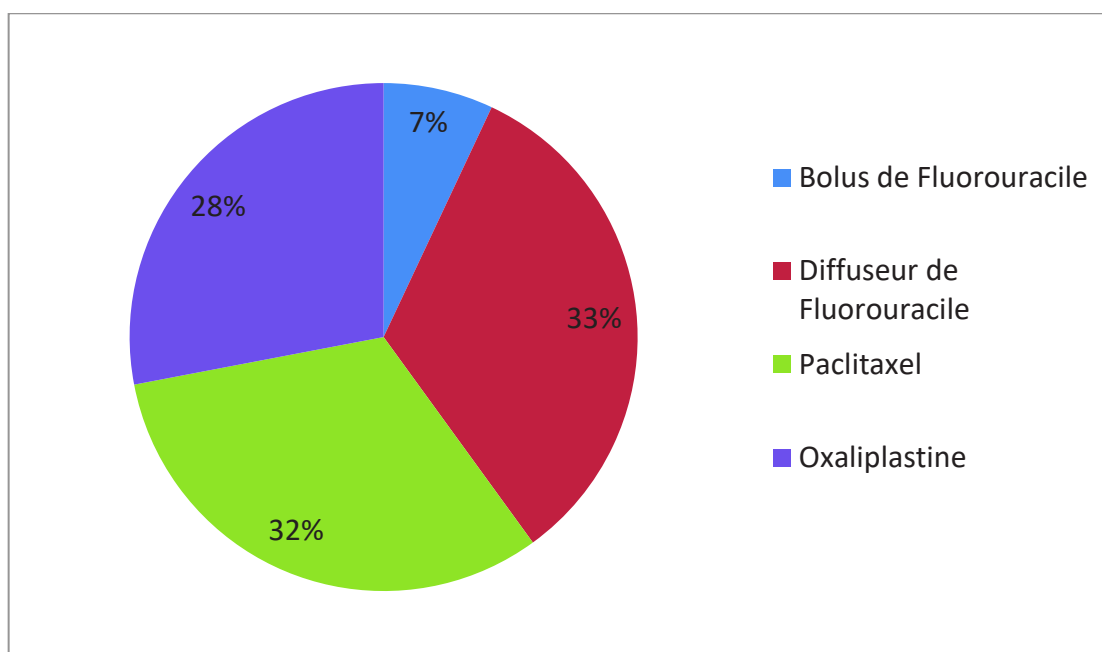
Dans notre établissement l'intérêt principal de la mise en place des doses standardisées est de diminuer le temps d'attente des patients tout en faisant face à l'augmentation de l'activité du service. Certaines études montrent que l'introduction du DB dans des centres de cancérologies du Royaume-Uni a réduit les temps d'attente des patients de plus de 60% (39). En effet, la standardisation des doses entraîne une diminution du temps de dispensation des préparations car celles-ci peuvent être préparées en lot et à l'avance (*figure 15*). Cela implique une modification du processus de fabrication avec un passage du statut préparation magistrale à celui de préparation hospitalière. Cela engendre également des contrôles analytiques supplémentaires obligatoires sur ce type de préparations.



*Figure 15 : Comparaison délai d'attente patient avec le nouveau circuit*



Le second avantage est pharmaco économique. En effet, au cours de l'année 2022 au CHU de Saint Pierre, 400 préparations ont été retournées dont 320 préparations anticipées ce qui représente 10% des préparations anticipées. En termes de fréquence les molécules les plus retournées sont le fluorouracile, le paclitaxel et l'oxaliplatine. Ces préparations retournées par les services de soins à la pharmacie représentent en coût 151 159 euros ce qui constitue un gaspillage de médicaments et une perte financière.



*Figure 16 : Répartition en (%) des différentes préparations retournées en 2022*

En travaillant avec les services de soins sur le circuit de retour des préparations, la mise en place des doses standardisées permettra d'envisager de réattribuer ces préparations à un autre patient. Les DS peuvent ainsi permettre des économies non négligeables pour les hôpitaux. Le centre Gustave Roussy, premier centre de lutte contre le cancer en Europe, a réalisé une étude pharmaco économique sur le coût de l'anticipation des chimiothérapies (40). Dans ce centre, les préparations faites en anticipées non administrées peuvent être réattribuées pour un autre patient si la différence de dose est inférieure à 5% et si la préparation est conforme aux critères de stabilité physico-chimique. L'étude menée de janvier 2012 à décembre 2015 sur 303 100 anticancéreux préparés a permis de montrer que les deux tiers des préparations non administrées ont été réattribuées à un autre patient. Par le biais de cette étude, la réattribution des préparations non administrées permet de répondre à l'objectif pharmaco économique et permet d'éviter le gaspillage.

Malgré ces avantages, le DB ne peut pas s'appliquer à toutes les situations. En effet, il ne peut pas s'appliquer aux doses pédiatriques car la variation de la surface corporelle et du poids sont trop importantes d'un enfant à l'autre. Les patients d'oncologie et hématologie pédiatriques ne sont pas pris en charge au CHU de Saint Pierre.

Par ailleurs, le DB ne peut pas s'appliquer aux essais cliniques car le celui-ci n'est pas intégré dans les protocoles d'essais. De plus, toutes les molécules ne sont pas éligibles à la standardisation. Elle concerne un nombre de molécules restreintes. Les molécules sélectionnées seront celles avec un volume de production suffisant et une stabilité physico-chimique assez importante. Les différents critères pour qu'une molécule soit éligible à la standardisation seront abordés dans une prochaine partie.

### **III. ETUDE DE FAISABILITE**

#### **III.1 Etat des lieux des doses standardisées dans les autres URC**

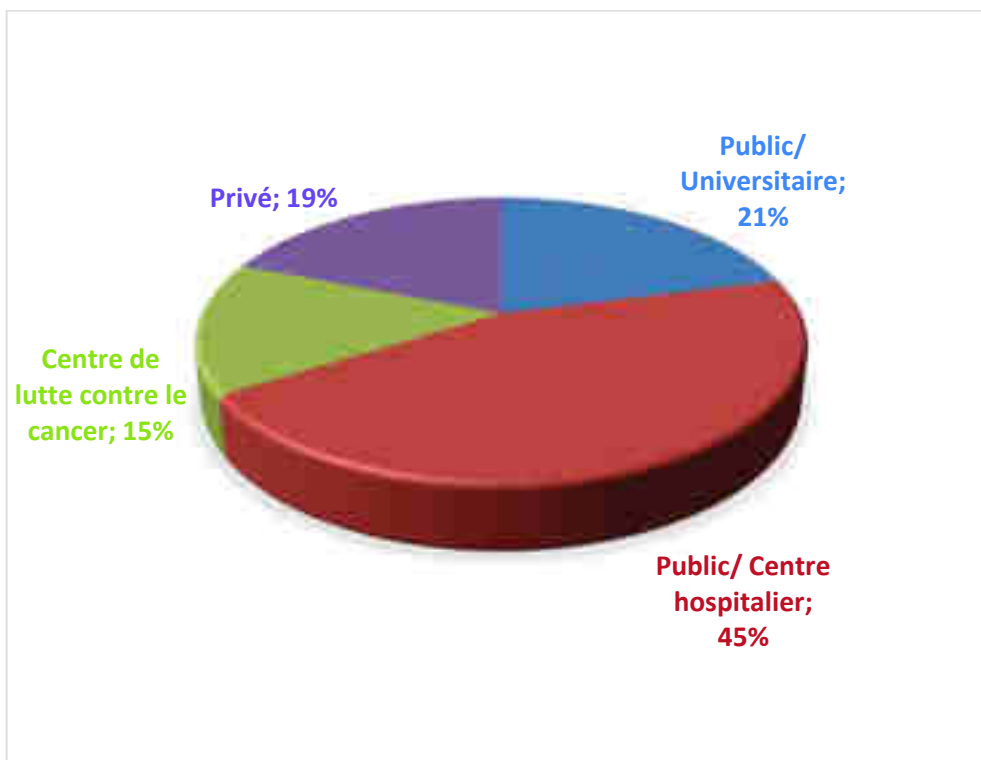
##### *III.1.1 Enquête diffusée aux établissements de santé de France*

###### **III.1.1.1 Méthodologie**

La consultation des bases de données Google Scholar® et Pubmed® en utilisant les mots clés « doses banding », « doses standardisées », « optimisation production » « préparation hospitalière » a guidé l'étude de faisabilité. Les recherches bibliographiques ont montré l'hétérogénéité des pratiques dans les modalités de mise en place des doses standardisées dans les différents centres. C'est pourquoi, une enquête auprès des unités de pharmacotechnie de France est réalisée dans le but de dresser un état des lieux de la standardisation des doses. Notre enquête se présente sous la forme d'un rapide questionnaire de quelques minutes rédigé grâce au logiciel Google Forms (*Annexe 1*). Il comporte une dizaine de questions générales sur les établissements faisant ou non des doses standardisées et sur les changements engendrés par ce type de préparation. Afin d'obtenir un maximum de réponse, ce questionnaire a été diffusé à l'ensemble des unités de pharmacotechnie de France via l'association des internes de chaque ville étudiante et le réseau de la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO). Il a été diffusé pendant la période du 16 décembre 2022 au 17 janvier 2023.

###### **III.1.1.2 Résultats du questionnaire**

Quatre-vingt-quatorze réponses ont été obtenues après un mois de diffusion. Des doublons et des divergences de réponses en fonction des différents pharmaciens d'une même unité de pharmacotechnie ayant répondu ont été obtenus. L'envoi d'un second mail aux unités de pharmacotechnies concernées par les divergences de réponse à savoir l'Hôpital Robert Schuman et le CHU Bordeaux site Haut Lévêque a permis d'obtenir des précisions de réponse et de supprimer les incohérences. Quatre-vingt-trois réponses ont finalement été retenues. Le graphique ci-après présente la répartition du type d'établissement ayant répondu au questionnaire.



*Figure 17 : Répartition du type d'établissement ayant répondu au questionnaire*

Les réponses aux différentes questions de l'enquête sont reprises dans les tableaux ci-dessous

*Tableau I : Réponses au questionnaire*

Questions générales (n=83) :	Oui	Non
Utilisez-vous le logiciel Chimio® ?	45 (52%)	38 (48%)
Réalisez-vous des préparations anticipées ?	62 (75%)	21 (25%)

Parmi les centres utilisateurs de Chimio® (n=45) :	Oui	Non
Utilisez-vous le module dose standardisée dans Chimio® ?	22 (49%)	23 (51%)

Parmi les centres réalisant des préparations anticipées (n=62) :	Oui	Non
--	-----	-----

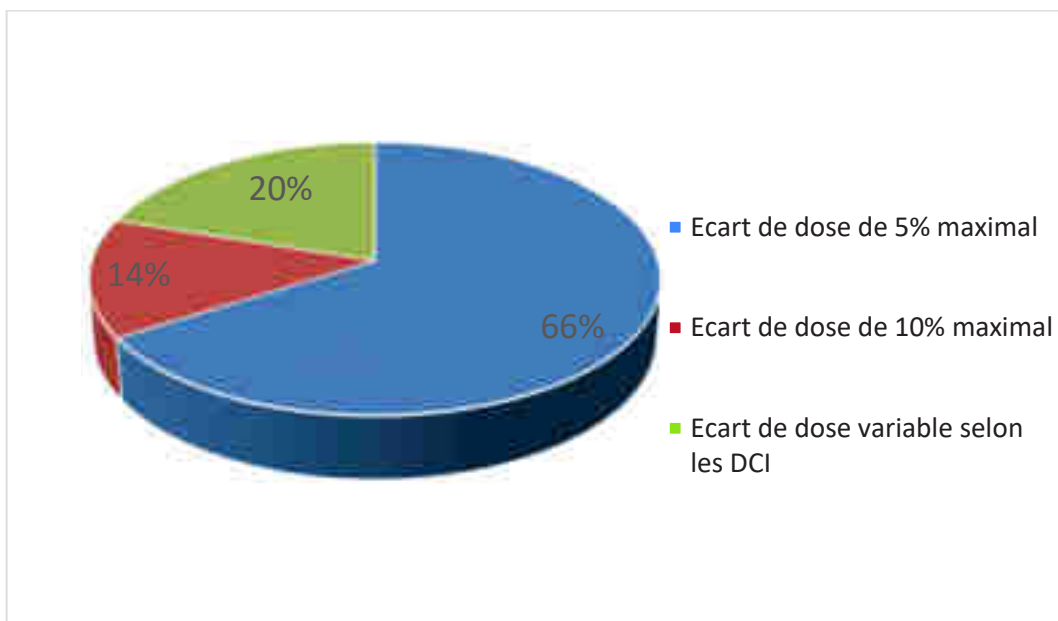
<b>Sont-elles réalisées sous le statut de préparations magistrales ?</b>	58 (94%)	4 (4%)
<b>Utilisez-vous la standardisation des doses ?</b>	29 (47%)	33 (53%)

<b>Parmi les centres faisant des doses standardisées (n=29)</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>
<b>Réalisez-vous un contrôle analytique ?</b>	10 (34%)	19 (66%)

<b>Parmi les centres réalisant un contrôle analytique (n=10) :</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>
<b>Réalisez-vous un contrôle de stérilité ?</b>	2 (20%)	8 (80%)
<b>Réalisez-vous un échantillothèque ?</b>	0 (0%)	10 (100%)

Au total 35% (29) des établissements font des doses standardisées. Il est également important de constater qu'environ la moitié des établissements effectuant des préparations en anticipées réalisent des doses standardisées. Effective depuis 2019 dans notre établissement, la mise en place des doses standardisées apparaît ainsi comme un outil supplémentaire pour améliorer l'efficacité et optimiser la production. De plus, près de 20% des établissements réalisant des doses standardisées sont des établissements ayant une production annuelle de plus de 40 000 préparations d'anticancéreux injectables. La mise en place des doses standardisées apparaît donc comme un outil pour optimiser la production des anticancéreux injectables dans les unités de pharmacotechnie avec un volume de production important.

Cette enquête met également en évidence que la mise en place du dose-banding concerne autant les centres hospitaliers (21%), le privé (21%), les centres hospitaliers universitaires (31%) que les centres de lutte contre le cancer (27%) (*Figure 18*).



*Figure 18 : Variation de l'écart de dose entre la dose calculée et la dose standardisée suivant les établissements*

Pour les établissements pratiquant le DB, l'écart de dose entre la dose calculée et la dose standardisée est renseigné. On observe une grande hétérogénéité de pratique entre les différents établissements (*figure 18*). Néanmoins, la majorité des établissements utilisent un écart de dose maximal de 5%. Selon la définition du DB donnée par l'équipe de Sewell, la variation maximale constituant chaque bande doit être de 5% ou moins (26). Malgré tout il n'existe pas d'obligation réglementaire dans les BPP définissant le maximum d'écart de dose devant être utilisé. Le pharmacien aura donc la responsabilité de réaliser une analyse de risque sur le choix de l'écart de doses. Dans certains établissements la variation maximale est portée jusqu'à 10% comme c'est le cas à l'Hôpital Henri Mondor à Paris. D'autres font le choix de définir une variation maximale différente pour les molécules cytotoxiques et pour les anticorps. C'est le cas par exemple de l'Institut Curie qui autorise un écart de dose de 5% pour les cytotoxiques et de 10% voire 15% pour les anticorps (31). Cet ajustement est justifié par l'étude de la toxicité des différentes DCI et après accord des prescripteurs. Ce sont donc l'absence de recommandations officielles et d'obligations réglementaires qui expliquent cette grande hétérogénéité de pratique entre les différents centres réalisant le DB.

Concernant le statut des préparations, la majorité des centres (94%) considère que les préparations sont des préparations magistrales. Seuls le CHU de Brest, le CH de la Polynésie Française, le CHU Henri Mondor à Paris et le CHU de Besançon ont considéré les doses

standardisées comme des préparations hospitalières. L'interrogation se pose ensuite sur les contrôles qualités supplémentaires engendrés par ce nouveau statut. Un contrôle analytique libératoire est effectué dans ces quatre centres. Concernant le contrôle de stérilité, seulement deux établissements en réalisent, le centre Henri Mondor et le Centre de lutte contre le cancer Jean Perrin à Clermont Ferrand. Le nombre de DCI standardisées concernent le plus souvent entre cinq et dix molécules.

### III.1.1.5 Discussion

La méthode de recueil n'est probablement pas parfaite : l'enquête a été diffusée via le réseau de la SFPO or, elle n'est pas uniquement dédiée aux pharmaciens des unités de pharmacotechnie, son domaine de compétence s'étend aussi la pharmacie clinique. Tous les pharmaciens destinataires de l'enquête ne sont donc pas obligatoirement concernés par ce questionnaire. De plus, tous les pharmaciens exerçant dans les URC ne sont pas obligatoirement abonnés à la SFPO. Par ailleurs, on retrouve seulement vingt-neuf établissements pratiquant les DB ce qui est peu pour dresser un état des lieux. Il aurait également été intéressant de s'interroger sur les modalités de réattribution des poches de chimiothérapies en cas de non - administration ainsi que de préciser les modalités de mises en œuvre des essais de stérilités dans les centres concernés. Il est intéressant de constater que le DB est une pratique assez répandue en France et que les modalités de mise en place en l'absence de textes réglementaires encadrant cette pratique sont relativement hétérogènes.

L'Association des pharmaciens en hématologie-oncologie (HOPA) a publié en 2019 des recommandations sur l'arrondissement des doses de chimiothérapies (43). L'HODA préconise comme acceptable un arrondissement de dose à  $\pm 10\%$  autour de la dose calculée en fonction de la surface corporelle que cela concerne les molécules cytotoxiques ou les anticorps. Elle considère que l'on peut accepter une variation de 10% comparée à la variation interindividuelle et que la variation de 10% est bien inférieure aux adaptations de doses appliquées en fonction de la réponse au traitement et aux adaptations posologiques faites si toxicité.

## III.2 Analyse de risque

L'analyse de risques est effectuée selon la méthodologie du brainstorming par un groupe de travail, composé de pharmaciens, d'un interne en pharmacie et du responsable qualité de l'unité de pharmacotechnie. Cette analyse a permis la mise en évidence de défaillances potentielles au niveau de la mise en place des DS. Ces risques peuvent survenir à différentes étapes du circuit comme par exemple lors de la détermination des DS ou encore lors de modification de l'organisation du circuit. Plusieurs réunions de travail ont donc permis d'établir le circuit et à chaque étape les risques associés. Il est ressorti de ces échanges plusieurs points critiques :

- Le périmètre du projet

Il a fallu sélectionner les doses à standardiser selon leurs pertinences. Pour cela des critères de sélection ont été définis.

- Les conditions de stockage

Les stockages de chimiothérapies au sein des services de soins et en pharmacotechnie ont également été relevés comme une étape à risque. En effet, la durée de stockage de ces préparations stériles peut être supérieure aux préparations faites actuellement en anticipées, d'où l'identification d'un risque microbiologique pendant le stockage.

- La traçabilité

Actuellement la version de Chimio® utilisée dans l'unité ne permet pas de tracer de manière informatique l'attribution d'une dose standardisée à un patient donné et de travailler de manière à sécuriser la dispensation des préparations stériles.

- L'adhésion des IDE et prescripteurs

Il s'agit d'un travail pluridisciplinaire nécessitant l'adhésion de l'ensemble des équipes IDE ainsi que des prescripteurs pour permettre son déploiement.

- La réattribution des préparations non administrées



### III.2.1 Périmètre du projet : Sélection des molécules éligibles aux doses standardisées

#### III.2.1.1 Critères retrouvés dans la littérature en France et à l'étranger

En amont de la mise en place du circuit DS, il s'agit d'abord de déterminer quelles molécules sont à standardiser. Pour cela, il est nécessaire de déterminer les critères pour sélectionner les molécules pouvant être standardisées.

L'étude de la bibliographie à travers des recherches dans les bases de données Google Scholar® et Pubmed® en incluant les résultats de 2010 à aujourd'hui a permis de définir des critères de sélection des molécules à standardiser. Les principaux critères retrouvés sont la fréquence de prescription, la stabilité des molécules et le coût de la molécule (36,35 47)

Certains établissements font le choix de standardiser seulement les molécules peu onéreuses (35). Le choix est fait de ne pas prendre en compte le coût dans le choix de la molécule à standardiser pour pouvoir ainsi faciliter la réattribution des doses.

L'hôpital Saint Louis et l'institut Curie à Paris ont réalisé une étude de faisabilité sur la standardisation des doses de chimiothérapie. Celle-ci était envisagée lorsque la fréquence minimale de fabrication était de 250 poches par an (41). Sélectionner un nombre important de préparations produites permet de faciliter la réattribution des préparations et ainsi éviter que le DB ne génère un nombre important de poches détruites. Le CHU de Metz et Nancy ont fixé ce minimum à 520 préparations par an (36, 50).

De plus, pour que la standardisation de doses soit intéressante, il faut qu'un minimum de dose standardisée couvre un maximum de doses prescrites. Selon l'hôpital de Saint Louis et l'institut Curie la standardisation des doses n'est pertinente que si elle couvre un minimum de 60% de la production avec un minimum de cinq DS (41).

A l'international, il existe également de nombreuses expériences décrites dans la littérature. On peut citer, l'étude d'Albert-Mari *et al* dans un hôpital en Espagne qui réalise 30 000 préparations par an (42) . La standardisation des doses était envisagée lorsque la production était supérieure à 250 préparations par an et si elle couvrait un minimum de 60% de la production avec un minimum de cinq DS. Il est également intéressant de citer l'étude menée par Fahey *et al* à l'université du Wisconsin (44). Les molécules sélectionnées pour le DB étaient celles dont le volume de production était élevé et les molécules coûteuses comme le

bevacizumab, rituximab et trastuzumab. En Suède, à l'hôpital de Karolinska, pour être standardisées les molécules doivent avoir un minimum de 200 préparations par mois et trois à cinq doses doivent couvrir 60 % de la production (32). La stabilité doit être de trois à sept jours minimum. Il semble donc que les critères les plus fréquemment pris en compte sont un volume élevé de fabrication, la stabilité de la molécule ainsi qu'une grande couverture de dose avec cinq et six DCI.

#### III.2.1.2 Définition des critères choisis par le CHU de Saint Pierre

Afin de sélectionner les molécules éligibles à la standardisation des doses, avec l'aide du logiciel Chimio® une analyse rétrospective des préparations sur l'année 2022 a été réalisée. Les molécules en essais cliniques ont d'emblée été exclues. Devant l'hétérogénéité des pratiques, dans un premier temps le minimum de production à 350 poches par an est fixé. L'analyse des préparations réalisées sur l'année 2022 a permis de sélectionner les molécules dont la production annuelle est supérieure à 350 préparations.

Dans un second temps, la stabilité physico-chimique a été prise en compte. Les molécules dont la stabilité est supérieure à sept jours ont été sélectionnées. Les stabilités fournies par les RCP sont souvent trop courtes (24h) pour des raisons microbiologiques c'est pourquoi les données complémentaires fournies par les laboratoires et la base de données Stabilis® ont été utilisées (45). Puis, une analyse des retours de préparations sur l'année 2022 a été réalisée. Quatre cent préparations ont été retournées ce qui représente 151 159 euros. Ce sont des préparations qui peuvent potentiellement être réattribuées à un autre patient lors de la mise en place du DB. Enfin, une analyse des doses annuelles préparées à l'aide de l'outil analyse des doses de chimiothérapie (ADoC) développé par M Humbert a été réalisée afin de sélectionner les molécules ayant une couverture de dose importante (46).

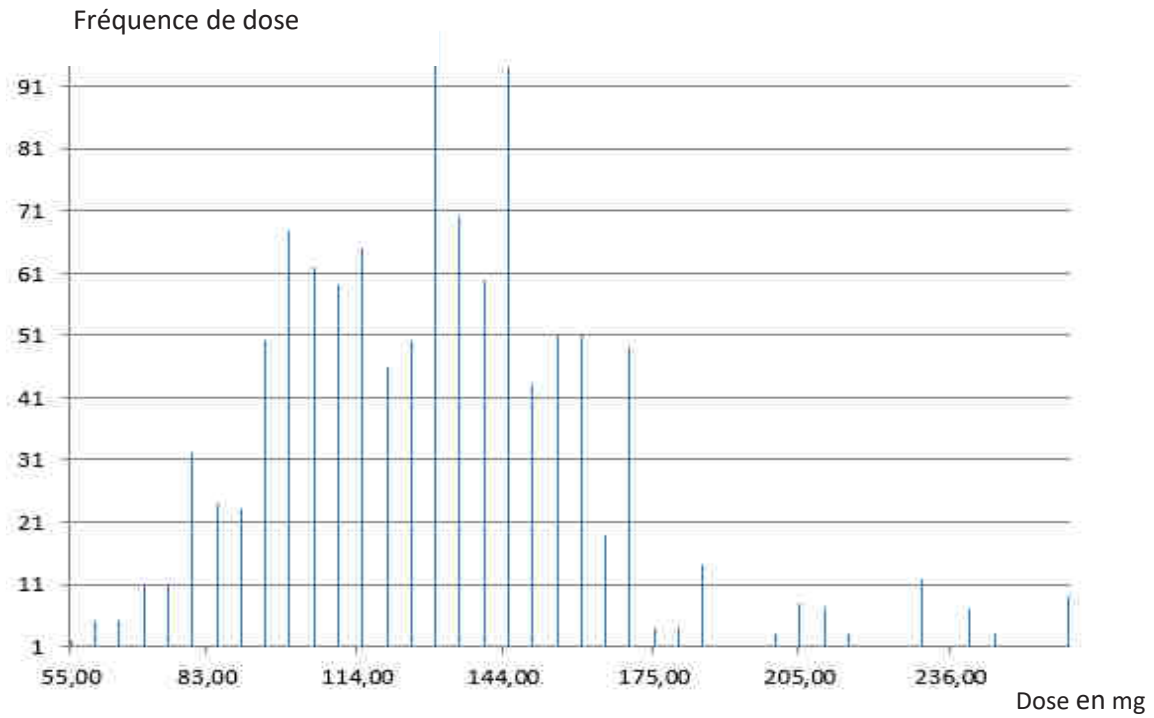
Afin de déterminer les intervalles de couverture ainsi que le pourcentage de couverture de dose, l'outil d'aide à la mise en place des doses standardisées en unité centralisée de préparation des cytotoxiques de M. Humbert du CHR Metz-Thionville présenté aux journées du GERPAC en 2016 est utilisé (46).

Tout d'abord, un premier fichier appelé « START », permet d'enregistrer les données générales sur la molécule standardisée comme par exemple la période d'analyse ou encore les solvants utilisés pour préparation la molécule (*figure 19*).

Hôpital :	REUNION SUD	Période d'analyse des données :
		Année : 2022
		Du : 01/01/2022
		Au : 31/12/2022
<b>Spécialité étudiée :</b>		
Nom :	OXALIPLATINE	
Produit :	Oxaliplatine	
Solvant 1 :	Glucose 5% 100ML FREEFLEX +	
Solvant 2 :	Glucose 5% 250ML FREEFLEX +	
Solvant 3 :	Glucose 5% 500ML FREEFLEX +	
Solvant 4 :	Pas de Solvant 1	
Solvant 5 :	Pas de Solvant 2	
Stabilité (j) :	5	source bibliographique :
<b>Ordonnancier extrait de Chimio<sup>®</sup> analysé :</b>		
Chemin :	I:\PHARMACIE\CYTOS CONSULTATION\ECRITURE\INTERNE PHARMACIE\Do	
Nom fichier :	extraction ordonnancier 2022 - anonymisé-1	
Extension :	xlsx	

*Figure 19 : Données générales sur la molécule à standardiser*

Lorsque la préparation candidate à la standardisation des doses est choisie, l'outil « Analyse des Doses de Chimiothérapie » (ADoC) permet à partir de l'ordonnancier annuel d'extraire l'ensemble des doses prescrites pour une molécule donnée. La fréquence de prescription de chaque dose pourra être évaluée à l'aide de la représentation graphique. Il sera alors facile de cibler les doses les plus fréquemment prescrites permettant de définir les DS à produire. Les intervalles de couverture sont également définis de cette manière. (Figure 20). L'exemple de l'oxaliplatine avec des données issues de l'ordonnancier de 2022 permet d'expliquer l'outil.



*Figure 20 : Fréquence de prescription de chaque dose d'oxaliplatine sur l'année 2022*

Ensuite, un compteur permet d'estimer le pourcentage annuel de prescriptions répondant à une DS (*figure 21*). Pour cela, des intervalles de doses à partir du pourcentage d'écart toléré précédemment défini sont calculés. Cet outil permet donc d'estimer si la molécule en question est un bon candidat à la standardisation.

### Standardisation des des doses

Dose standard	Intervalle		Unités produites	Besoins couverts
	Inférieur	Supérieur		
100,00	95,00	105,00	180	16,0%
111,00	106,00	117,00	124	11,0%
123,00	118,00	129,00	96	8,5%
137,00	130,00	144,00	230	20,4%
152,00	145,00	160,00	239	21,2%
Total				77,0%

*Figure 21 : Estimation de la couverture de dose de chaque dose standard pour l'exemple de l'oxaliplatine*

Pour chacun des critères évoqués, des scores allant de zéro à deux sont définis afin de faciliter le classement des candidats à la standardisation des doses, puis, la somme de chaque critère permet d'obtenir un score global (tableau II).

*Tableau II : Critères et scores utilisés pour déterminer les molécules éligibles au DB*

Score	0	1	2
<b>Consommation annuelle</b>	<350 préparations	Entre 350 et 500 préparations	>500 préparations
<b>Stabilité</b>	<7 jours	Entre 7 et 14 jours	>14 jours
<b>Top des molécules les plus retournées</b>	Non	Oui	
<b>Couverture de doses</b>	<50%	Entre 50 et 70%	>70%

### *III.2.2 Traçabilité : Logiciel Chimio ®*

Comme évoqué précédemment, la version actuelle de Chimio®, (version 5.9), utilisée dans l'unité ne permet pas de tracer la gestion et de programmer de manière informatique les doses standards. Un mauvais choix d'arrondi de dose peut être à l'origine d'un sur ou sous - dosage et donc à l'origine d'effets indésirables ou de perte de chance pour le patient. Le module « doses standards » du logiciel Chimio® est installé afin de disposer de l'outil informatique permettant la gestion de cette nouvelle activité. Ce module permet de définir les doses standards, la gestion de stocks de ces doses ainsi que l'attribution des chimiothérapies à un patient donné.

### *III.2.3 Risque microbiologique lors du stockage à la pharmacie*

La conservation des chimiothérapies lors du stockage en pharmacotechnie est identifiée comme une étape à risque. En effet, le but est de constituer un stock de préparation stérile (préparation en attente de réattribution) dont la durée de stockage pourra être supérieure aux préparations réalisées en anticipées. Le principal risque étant microbiologique, une étude de la stérilité est donc réalisée pour valider les conditions de stockage.

#### **III.2.3.1 Contexte**

Les stabilités fournies par les RCP sont souvent trop courtes (24h) pour des raisons microbiologiques. Dans la mesure où les préparations sont effectuées sous isolateurs donc de façon aseptique selon les BPP, la stabilité peut être étendue.

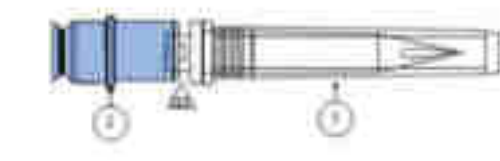
La production de chimiothérapies en lots de petites tailles impose un changement de statut des préparations. On passe du statut de préparation magistrale à celui de préparation hospitalière. Les exigences des contrôles du produit fini afin de garantir la qualité microbiologique de la préparation sont décrites dans les BPP et la Pharmacopée Européenne (6, 54). Un contrôle de teneur doit être mis en place ainsi qu'un essai de stérilité pour s'assurer de la stérilité de la préparation produite pendant la préparation et stockage. En réponse au risque de contamination microbiologique pendant la préparation, les préparations stériles de chimiothérapies sont effectuées sous isolateur dans une ZAC par un personnel habilité. En revanche, pour contrôler le risque de contamination microbiologique pendant le stockage à la pharmacie, il est nécessaire de mettre en place des moyens de maîtrise supplémentaires. Nous allons tester la stérilité du produit fini lors de son stockage dans le but de s'assurer du maintien de la stérilité de ces préparations pendant la période de stockage à la pharmacie.

La stabilité microbiologique est donc un critère important à prendre compte pour définir la péremption des préparations de chimiothérapie. Il n'y a pas de consensus et peu d'études réalisées sur la stabilité microbiologique d'une préparation de chimiothérapie. Par exemple, pour maîtriser ce risque, le CHU de Saint Louis a décidé de stocker toutes spécialités au réfrigérateur sauf contre-indication précisé dans les RCP des produits (5FU et étoposide) (41). L'idée n'a pas été retenue puisqu'aucune étude ne fait référence à ce type de pratique. Par ailleurs, stocker toutes les préparations de chimiothérapies au réfrigérateur pose un problème logistique à la pharmacie.

Le CHU de Clermont-Ferrand a réalisé un test de stérilité pour valider la méthode de préparation et de stockage lors de la standardisation des poches de nivolumab (47). Ce test était conforme à vingt-un jours de stockage ce qui a permis de valider la péremption des poches de chimiothérapies à vingt-un jours. Dans un établissement de santé à Dublin la standardisation des doses est mise en place sur les diffuseurs de 5FU. En l'absence de recommandation nationale, les directives anglaises ont été appliquées. En effet, selon le chapitre 6 des directives anglaises « formulation, stability and shelf life » la durée de conservation de la préparation ne doit pas dépasser sept jours (48).

Par ailleurs, les Hôpitaux Universitaires de Genève ont réalisé une étude pour évaluer l'intégrité physique et la stabilité microbiologique des poches pendant toute la durée du stockage. Aucune croissance microbienne n'a été observée au bout de quatre-vingt-dix jours de stockage. Une perte de poids de plus de 10% dans les tubulures à soixante jours de stockage démontre une évaporation de la purge (49). Pour contrer ce problème, le système Chemolock™ est utilisé (figure 22). Avec ce système la tubulure est rajoutée par l'infirmière au moment de l'administration de la chimiothérapie au patient.

Le système Chemolock™ est un système d'administration avec des connecteurs en système clos permettant l'administration sécurisée de la chimiothérapie. Avec ce système, nous n'avons pas le risque d'évaporation lors du stockage de la tubulure purgée.



*Figure 22 : Connecteur sécurisé male + spike de poche*

Ces différents exemples illustrent l'absence de recommandation officielle pour déterminer la péremption de préparation de chimiothérapie, le pharmacien a donc un rôle à jouer dans l'analyse qu'il fera pour déterminer la durée du stockage.

Pour réaliser l'essai de stérilité, la Pharmacopée Européenne 11.0, chapitre 2.6.1. Stérilité est prise en référence (54). Il est indiqué que l'essai de stérilité doit être réalisé dans des conditions aseptiques. Il est également précisé que l'environnement d'essai doit être adapté aux modalités de réalisation de l'essai de stérilité et que les conditions dans lesquelles est réalisé l'essai doivent être régulièrement vérifiées par des prélèvements adéquats effectués dans la zone de travail.

En effet, des moyens de maitrises sont déjà mis en place au sein de l'unité pour s'assurer de la validité des conditions de stockage. Pour vérifier la qualité microbiologique de l'air et des surfaces, des contrôles environnementaux sont réalisés conformément aux exigences des BPP (6). D'une part, des prélèvements de surface par échantillonnage sont réalisés régulièrement sous la hotte à lux laminaire et l'isolateur en période d'activité. Ces différents prélèvements sont réalisés par l'Equipe Opérationnelle d'Hygiène Hospitalière (EOH). D'autre part, la qualité de l'air est également contrôlée de manière annuelle. La maintenance du traitement d'air est assurée par les services techniques. La qualité de l'air respecte au minimum les caractéristiques de la classe C au repos et en activité dans la ZAC.

#### III.2.3.2 Objectif de l'essai

L'objectif de l'essai de stérilité mit en place est de vérifier la stabilité microbiologique des chimiothérapies lors de leur conservation à la pharmacie. En effet, dans le cadre de la mise en place des préparations hospitalières, nous recherchons, sous réserve d'une stabilité physico-chimique suffisante à stocker les chimiothérapies quatorze jours. Il faudra donc garantir le maintien de la stérilité des préparations pendant cette période. Il a été choisi de ne pas réaliser l'essai de stérilité sur chaque lot de chimiothérapie comme l'indique les BPP et la Pharmacopée Européenne mais de réaliser un essai de stérilité pour valider le process et ainsi valider le maintien de la stérilité des préparations pendant le stockage.



### *III.2.4 Adhésion des IDE et prescripteurs*

Un des risques identifiés à cette nouvelle activité est le risque de refus des prescripteurs de prescription en dose standards. Ce refus des prescripteurs conduirait au blocage du circuit. En effet, cette nouvelle pratique a entraîné des changements d'organisation pour la pharmacie et les services. Il s'agit d'un projet impliquant plusieurs acteurs, leur information est donc une étape importante à la mise en place de cette nouvelle activité.

### *III.2.5 Attribution d'une dose standard*

#### **III.2.5.1** Contexte

L'activité de DS induit un changement dans l'organisation de la production de chimiothérapies. En effet, des préparations en doses standardisées sont produites en plus en plus des préparations adaptées en fonction du poids et de la surface corporelle exacts du patient. C'est ainsi, que de nouveaux outils et une nouvelle organisation est mise en place au sein de l'URC. L'un des objectifs de ce projet est de faciliter la réattribution des préparations à un autre patient si la préparation n'est pas administrée au patient. Ceci permet de limiter les pertes et réduire le gaspillage. La possibilité de réaliser une réattribution est encadrée par les BPP de 2022 (6). La partie « Réattribution des préparations pharmaceutiques terminées » du chapitre 5 « Opérations conduisant à la réalisation d'une préparation pharmaceutique » fait référence à cette étape. En effet, selon les BPP, l'étape de réattribution est sous la responsabilité du pharmacien et doit faire l'objet d'une analyse de risque et de procédures sécurisées définissant les modalités de la réattribution pour éviter tout risque d'erreurs.

Afin d'avoir une vue d'ensemble des modalités de réattribution de préparations de chimiothérapie, une synthèse des différentes pratiques retrouvées dans la bibliographie est réalisée. Le CHU de Nancy a réalisé en 2014 une enquête auprès des différentes PUI sur les modalités de réattribution des poches de chimiothérapie en cas d'annulation d'une cure (50). Le but est de savoir si la pharmacie procède ou non à une nouvelle dispensation, et dans quelques conditions, lorsque la préparation n'a pas été administrée au patient. Sur les 31 réponses, 80% des établissements répondent à la réattribution des poches de chimiothérapies en cas de non-administration, dont 64% lorsque la poche a été délivrée au service. Par exemple, le Centre Oscar Lambret à Lille ne procède pas à une réattribution si la préparation est dans le service destinataire (57). Ils considèrent que les conditions de conservation ne sont pas maîtrisées, la préparation est donc retournée à la pharmacie pour

destruction. Au contraire, lorsque que la préparation est dans la PUI, la préparation peut être réattribuée, une zone de stockage est prévue à cet effet.

#### III.2.5.2 Circuit actuel des préparations non administrées

Toute chimiothérapie non administrée est retournée à la pharmacie, accompagnée de la feuille de retour de chimiothérapies non administrée remplie. Cette feuille de traçabilité permet d'identifier la cause du retour, de vérifier les conditions de conservation de la préparation et d'identifier l'IDE effectuant le retour. Si la préparation est périmée elle est éliminée par le circuit des déchets de molécules cytotoxiques. Pour les préparations non périmées et si la fiche de retour est bien remplie par les IDE, la préparation peut être réattribuée à un autre patient. Avant la mise en place du DS, la réattribution était donc déjà réalisée dans le service mais il s'agissait d'une activité à la marge. Cependant, cette étape considérée comme à risque ne faisait pas l'objet d'une analyse de risque comme imposé par les BPP.

Au niveau des unités de soins, le stockage des chimiothérapies s'effectue dans un réfrigérateur dont la température n'est pas contrôlée par une sonde de température. Le stockage est donc une étape à risque. Au niveau de la pharmacie, les conditions de stockage sont maîtrisées : toutes les armoires de stockages réfrigérés sont cartographiées par un métrologue qui atteste de leurs conformités et la température est contrôlée par une sonde de température.

Dans un but de sécurisation de cette étape, une analyse de risque concernant l'étape de stockage et réattribution des chimiothérapies a été réalisée (*tableau IV*). Cette analyse de risque a permis de mettre en évidence des risques à priori et donc de proposer des axes d'améliorations. L'acquisition du module de réattribution du logiciel Chimio® permet également de sécuriser cette étape.

Pour élaborer une cartographie des risques, le choix a été fait d'utiliser la méthode Analyse des Modes de Défaillances de leurs effets et de leur Criticité (AMDEC). Il s'agit d'une méthode validée et préconisée par la Haute Autorité de Santé (HAS) connue par l'équipe ce qui facilitera sa mise en place (51). L'analyse de risque est conduite au cours de plusieurs réunions par un groupe de travail composé des pharmaciens de l'équipe et de l'interne en pharmacie. L'objectif est d'identifier les points critiques et potentiels modes de défaillance du stockage des chimiothérapies. L'Indice de Priorité du Risque (IPR) tenant compte de la gravité, la fréquence et des modes de détection a permis de coter chacun des risques afin de les hiérarchiser avant de

proposer des plans d'actions. Le mode de détection, la gravité et la fréquence sont déterminés avec une échelle à quatre niveaux (*tableau III*). L'IPR correspond au produit du mode de détection, de la gravité et de la fréquence de détection. Au sein de l'unité de pharmacotechnie il est décidé que les actions de préventions sont déclenchées si la gravité est égale à quatre ou si l'IPR est supérieur ou égal à seize.

*Tableau III : Echelle de calcul de l'indice de priorité du risque*

Détection	
Note	Critère
1	Détection automatisée (100%)
2	Détection humaine
3	Détection aléatoire
4	Aucun moyen de détection
Gravité	
Note	Critère
1	Ennui interne uniquement, sans conséquence
2	Gêne interne uniquement, avec perte d'efficacité
3	Gêne interne ou pour le client, sans danger patient
4	Risque/Non-conformité avec mise en danger du patient
Fréquence	
Note	Critère
1	De une à deux fois par an
2	Au moins une fois par mois
3	Au moins une fois par semaine
4	Au moins une fois par jour

*Tableau IV : Grille d'analyse de risque selon la méthodologie AMDEC : mise en place d'un circuit de doses standard d'anticancéreux injectables*

Défaillances potentielles identifiées	Causes possibles	Effets possibles	Moyens de détections	Détection	Gravité	Fréquence	Indice de priorité du Risque
Au niveau des HDJ : Température réfrigérée non maîtrisée	Petite capacité de stockage des réfrigérateurs en HDJ Sur stockage	Risque de dégradation des préparations	Relevé manuel quotidien	3	4	4	48
Au niveau des HDJ : Température réfrigérée non maîtrisée	En HDJ réfrigérateur non conforme, non muni d'une sonde de température	Conditions de conservations non respectées Excursions de température Risque de dégradation des préparations	Relevé manuel quotidien	3	4	4	48
Chimiothérapies non retournées le jour même en pharmacotechnie		Conditions de conservations non respectées	Fiche de retour	2	4	4	32

A l'issu de l'analyse, des axes d'améliorations concernant le stockage des préparations finies sont proposées. Elles sont détaillées dans la partie suivante. L'indice de priorité du risque sera recalculé un an après la mise en place pour évaluer l'efficacité des actions menées.

Au final l'analyse de risque effectuée lors de l'étude de faisabilité a permis la mise en évidence de différents points de défaillances pouvant survenir à différentes étapes du circuit.

Dans la partie suivante, les actions de maîtrises mises en place pour sécuriser ce nouveau circuit sont détaillées.

#### **IV. MISE EN PLACE DES DOSES STANDARDISEES**

##### **IV.1 Molécules éligibles et détermination des doses**

###### *IV.1.1 Consommation annuelle*

L'analyse des préparations réalisées en 2022 a permis de sélectionner les molécules dont la production annuelle est supérieure à 350 préparations. Ainsi avec ce premier critère quinze molécules peuvent être standardisées. Les résultats sont donnés dans le *tableau V*.

*Tableau V : Nombre de préparations réalisées pendant l'année 2022 au CHU Sud de la Réunion*

<b>Molécule</b>	<b>Nombre de préparations réalisées en 2022</b>	<b>Score</b>
Paclitaxel	2277	2
Azacitidine	1785	2
Fluorouracile diffuseur	1711	2
Daratumumab SC	1222	2
Oxaliplatine	1128	2
Pembrolizumab	901	2
Fluorouracile bolus	833	2
Carboplatine	764	2
Bévacizumab	753	2
Cyclophosphamide	669	2
Bortézomib SC	659	2
Irinotecan	499	1
Gemcitabine	498	1
Cisplatine	411	1

Etoposide	382	1
Doxorubicine	354	1

#### IV.1.2 Stabilité physico chimique

Le second critère pris en compte est la stabilité physico-chimique de la molécule. Les stabilités des quinze molécules sélectionnées ont été revues en se basant sur les RCP des médicaments, les études complémentaires des laboratoires et la base de données Stabilis® (45). Les résultats de ces recherches ont été conciliés dans le tableau VI.

*Tableau VI : Stabilité physico-chimique après dilution des 14 molécules retenues*

Molécules	Contenant/Solvants	Concentration	Stabilité	Niveau de preuve	Score
Fluorouracile Accord	Poche sans PVC /NaCl	0.5 à 10mg /mL	100 jours à Tamb	Selon les données du laboratoire	2
	Poche sans PVC/G5	10 à 40 mg/mL	14 jours à Tamb	Selon les données du laboratoire	
Paclitaxel Kabi	NaCL - G5	0.3mg /mL à 1.2mg/mL	21 jours entre 2 et 8°C	Selon les données du laboratoire	2
Oxaliplatine Accord	Poche sans PVC/ G5- NaCl	0.1 à 1.2 mg/mL	35 jours à Tamb	Selon les données du laboratoire	2
Carboplatine	Poche sans PVC / G5	0,5 à 4 mg/ml	21 jours à Tamb	Selon Stabilis® (45) (niveau de preuve A)	2
Bévacizumab Mvasi	NC par le laboratoire	NC par le laboratoire	35 jours entre 2 et 8°C	Selon le RCP du produit	2

Bortézomib SC EG	NC par le laboratoire	NC par le laboratoire	28 jours entre 2 et 8°C à l'abri de la lumière	Selon le RCP du produit	2
Irinotecan Accord	Poche sans PVC/G5 - NaCl	0.12 mg/mL à 2.5mg/mL	84 jours à Tamb à l'abri de la lumière	Selon les données du laboratoire	2
Etoposide Viartis	Poches en polyoléfine (Easyflex®, MacoPharma)/ G5%	1.75mg/mL	28 jours à 25°C	Etude stabilité CHU Nancy (52)	2
	Poches Freeflex® (Fresenius®) et Easyflex® (Macopharma®)/ NaCl 0,9% et G 5% (100 mL)	0.4 à 0.6mg/mL	21 jours à 25°C	Etude stabilité Paris (53)	2
Gemcitabine Hospira	Poche sans PVC /NaCl	0,1 mg/ml et 26 mg/ml	84 jours Entre 2°C et 8°C à l'abri de la lumière	Selon le RCP du produit	2
Cisplatine Accord	Poche sans PVC/ NaCl	0.06 à 0.12 mg/mL	21 jours à Tamb à l'abri de la lumière	Selon les données du laboratoire	2
	EVA / NaCl	0.5 à 0.9mg/mL	28 jours à Tamb à l'abri de la lumière	Selon Stabilis® (43) niveau de preuve A)	2
Doxorubicine Accord	Bouteille PE	0.05 mg /mL à 1.6 mg/mL	84 jours entre 2°C et 8°C à	Selon les données du laboratoire	2



			l'abri de la lumière		
Cyclophosphamide Endoxan	NaCl	6.3 à 20 mg/mL	7 jours Entre 2°C et 8°C	Selon les données du laboratoire Baxter (issu du RCP Suisse)	1
Daratumumab		Doses fixes	24h entre 2°C et 8°C à l'abri de la lumière	Selon les données du RCP	0
Pembrolizumab		2 dosages 200mg et 400mg	96 h entre 2°C et 8°C	Selon les données du RCP	0
Azacitidine Betapharm®	NC par le laboratoire	NC par le laboratoire	8 heures entre 2 et 8°C	Selon les données du RCP	0 Exclusion en raison de la stabilité de 8h

Contenu de sa faible stabilité, l'azacitidine est d'emblée écartée. Existant sur la forme de doses fixes, le pembrolizumab et le daratumumab sont également exclus pour la mise en place des doses standardisés.

Finalement le critère de stabilité a permis de sélectionner douze candidats à a standardisation des doses.

- Fluorouracile bolus et diffuseur
- Paclitaxel
- Oxaliplatine
- Carboplatine
- Bévacicumab
- Bortézomib

- Irinotecan
- Gemcitabine
- Ciplatine
- Doxorubicine
- Etoposide
- Cyclophosphamide

#### *IV.1.3 Analyse des retours*

Parmi les molécules les plus retournées on retrouve le fluorouracile, le paclitaxel et l'oxaliplatine (*tableau VII*). Ce sont donc des molécules qui pourront potentiellement être réattribuées à un autre patient lors de la mise en place du DB. On remarque assez logiquement que les molécules les plus retournées correspondent aux molécules les plus produites.

*Tableau VII : Top des molécules les plus retournées*

<b>Molécule</b>	<b>Nombre de préparations retournées en 2022</b>
Fluorouracile diffuseur et Fluorouracile bolus	55 les diffuseurs et 11 bolus
Paclitaxel	52
Oxaliplatine	45
Bévacizumab	25
Bortézomib	18
Irinotecan	18

Ensuite, un score d'un point est attribué aux molécules faisant partie de la liste des molécules les plus retournées.

*Tableau VIII : Score attribué aux molécules les plus retournées*

<b>Molécule</b>	<b>Score</b>
Fluorouracile bolus et diffuseur	1
Paclitaxel	1
Oxaliplatine	1
Bévacizumab	1
Bortézomib	1
Irinotecan	1
Carboplatine	0
Gemcitabine	0
Ciplatine	0
Doxorubicine	0
Etoposide	0
Cyclophosphamide	0

#### *IV.1.4 Estimation de la couverture de dose à l'aide de l'outil ADOC*

Comme nous l'avons vu précédemment, le DB est intéressant si un minimum de DS répond à un maximum de besoins. La couverture de dose est calculée grâce à l'outil ADOC. Pour cela, l'intervalle est défini à partir du pourcentage d'écart de dose toléré (5% dans notre cas).

*Tableau IX : Estimation de la couverture de dose à l'aide de l'outil ADoC*

<b>Préparations</b>	<b>Couverture de dose</b>	<b>Score</b>
<b>Fluorouracile bolus</b>	82% en 5 DS	2
<b>Fluorouracile diffuseur</b>	83% en 6 DS	2
<b>Paclitaxel</b>	83% en 5 DS	2
<b>Oxaliplatine</b>	77% en 5 DS	2
<b>Bortézomib</b>	87% en 5 DS	2
<b>Irinotecan</b>	70% en 5 DS	2
<b>Gemcitabine</b>	71% en 6 DS	2
<b>Doxorubicine</b>	75% en 5 DS	2
<b>Etoposide</b>	72% en 5 DS	2
<b>Bévacizumab</b>	54% en 6 DS	1
<b>Cyclophosphamide</b>	66% en 6 DS	1
<b>Carbopltine</b>	34% en 5 DS	0
<b>Cisplatine</b>	30% en 5 DS	0

#### *IV.1.5 Score global*

Le classement global des molécules éligibles à la standardisation des doses est représenté dans le *tableau X*.

*Tableau X : Classements par score des molécules éligibles à la standardisation des doses*

<b>Molécule</b>	<b>Consommation</b>	<b>Stabilité physico-chimique</b>	<b>Top des molécules les plus retournées</b>	<b>Couverture de dose</b>	<b>Score</b>
Fluorouracile bolus	2	2	1	2	7
Fluorouracile diffuseur	2	2	1	2	7
Paclitaxel	2	2	1	2	7
Oxaliplatine	2	2	1	2	7
Bortézomib SC	2	2	1	2	7
Bévacizumab	2	2	1	1	6
Irinotecan	1	2	1	2	6
Etoposide	1	2	0	2	5
Gemcitabine	1	2	0	2	5
Doxorubicine	1	2	0	2	5
Carboplatine	2	2	0	0	4
Cyclophosphamide	2	1	0	1	4
Cisplatine	1	2	0	0	3
Azacitidine	2	0	0	NC	2
Pembrolizumab	2	0	0	NC	2
Daratumumab	2	0	0	NC	2

Dans un premier temps, les molécules dont le score global est de sept ont été sélectionnées. Au final, compte tenu de l'ensemble des critères, cinq préparations semblent être des candidates potentielles :

- Fluorouracile bolus
- Fluorouracile diffuseur
- Paclitaxel
- Oxaliplatine
- Bortézomib

Par la suite, la standardisation des doses pourra être étendue à d'autres molécules comme par exemple le bévacizumab, l'étoposide, le gemcitabine ou encore l'irinotecan.

#### *IV.1.6 Détermination des doses standards des molécules sélectionnées*

Après application de la méthodologie définie dans la partie précédente, cinq DCI ont été sélectionnées. Elles remplissent donc les critères en termes de quantité totale de production, de stabilité et de couverture de doses. Les doses de ces molécules sont paramétrées dans le module « dose standards » de Chimio ®.

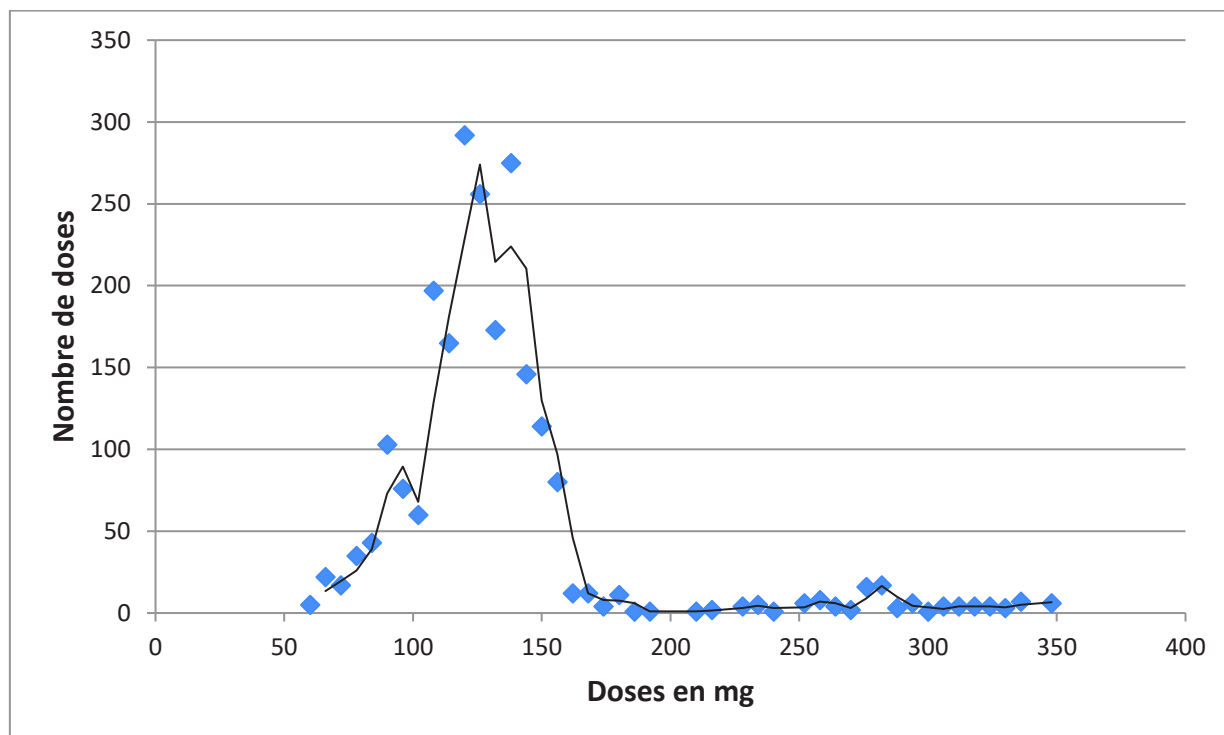
Dans un premier temps, à l'aide de l'outil ADoC, l'intervalle de dose à partir du pourcentage d'écart toléré est calculé. Dans notre cas l'intervalle toléré est de 5 %. En revanche les intervalles de doses proposés par l'outil ne prennent pas en compte les volumes de produits que les préparateurs prélèvent avec les seringues pour réaliser la préparation. Dans un second temps, ces intervalles théoriques ont donc été adaptés en prenant en compte les volumes à prélever.

##### **IV.1.6.1 Paclitaxel**

Le paclitaxel est un poison du fuseau mitotique, indiqué principalement en oncologie dans le cancer du sein, le cancer de l'ovaire et le carcinome bronchique non à petite cellule.

###### **IV.1.6.1.1 Fréquence de prescription en fonction des doses**

Une extraction des données issues de l'ordonnancier sur l'année 2022 est réalisée pour connaître l'étendue et la répartition de doses prescrites (*figure 23*) Les préparations de paclitaxel représentent 11% des préparations réalisées en 2022.



*Figure 23 : Répartition des doses de paclitaxel en nombre préparées en 2022*

Le graphique montre une étendue de dose de 60 mg à 348 mg avec 44 doses différentes au total. On remarque également que l'étendue des doses est relativement homogène entre 50 et 160 mg. Cela est lié principalement aux protocoles utilisés dans le cancer du sein et poumons prescrits à une posologie de 80mg/m<sup>2</sup>. Les valeurs supérieures à 160 mg correspondent aux protocoles dont la posologie est de 175 mg/m<sup>2</sup>.

#### IV.1.6.1.2 Préparation

Les doses standardisées sont définies en fonction de la concentration du principe actif (6mg/mL) afin d'obtenir un volume prélevable avec une seringue de 20 mL (*tableau XI*).

*Tableau XI : Doses standards et intervalle maximal et minimal correspondant à chaque DS*

Doses standardisées (en mg)	Volume à prélever (en mL)	Intervalle (en mg)		Pourcentage d'écart	
		Inférieur	Supérieur	Int. Inf.	Int. Sup.
96	16	92	102	4,3%	5,9%
108	18	102	114	5,9%	5,3%
120	20	114	127	5,3%	5,5%
132	22	127	141	3,9%	6,4%
150	25	141	158	6,4%	5,1%

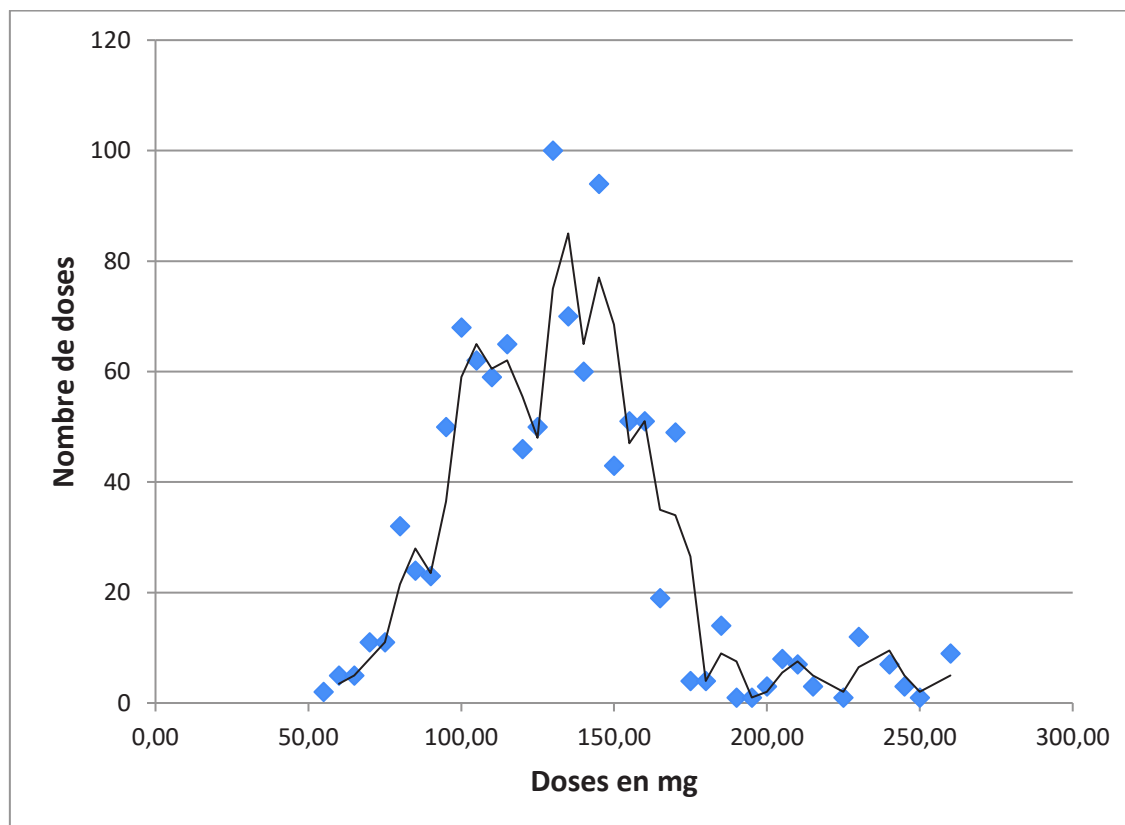
#### IV.1.6.2 Oxaliplatine

L'oxaliplatine est un cytotoxique de la classe des sels de platine, indiqué principalement en oncologie dans les cancers digestifs.

##### IV.1.6.2.1 Fréquence de prescription en fonction des doses

Une extraction des données sur l'année 2022 pour connaître l'étendue et la répartition de doses prescrites est réalisée (*figure 24*). Les préparations d'oxaliplatine représentent 5.5% des préparations réalisées en 2022.





*Figure 24 : Répartition des doses d'oxaliplatine en nombre préparées en 2022*

Le graphique montre une étendue de dose de 55 mg à 260 mg avec 39 doses différentes au total. Comme pour le paclitaxel, on remarque également que l'étendue des doses est relativement concentrée de 50mg à 185mg liée aux protocoles à 85mg/m<sup>2</sup>. Pour les doses supérieures à 185mg, les valeurs correspondent aux protocoles avec une dose à 130 mg/m<sup>2</sup>.

#### IV.1.6.2.2 Préparation

Les doses standardisées sont définies en fonction de la concentration du principe actif (5mg/mL) afin d'obtenir un volume prélevable avec une seringue de 60mL (*tableau VII*).

*Tableau XII : Doses standards et intervalle maximal et minimal correspondant à chaque DS*

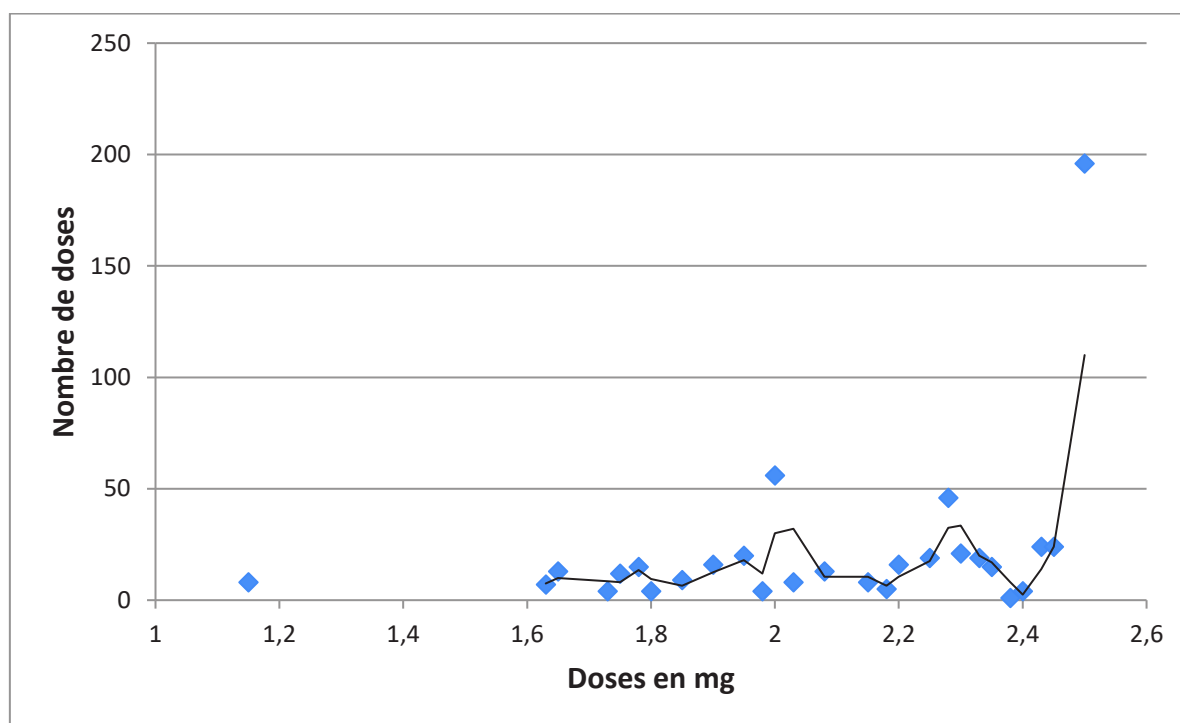
Dose standardisée (en mg)	Volume à prélever (en mL)	Intervalle (en mg)		Pourcentage d'écart	
		Inférieur	Supérieur	Int. Inf.	Int. Sup.
100	20	95	105	5,3%	4,8%
110	22	105	117	4,8%	6,0%
125	25	117	129	6,8%	3,1%
135	27	129	144	4,7%	6,3%
150	30	144	160	4,2%	6,3%

#### IV.1.6.3 Bortézomib

Le bortézomib est un inhibiteur du protéasome, indiqué principalement en hématologie dans le myélome multiple.

##### IV.1.6.3.1 Fréquence de prescription en fonction des doses

Une extraction des données sur l'année 2022 pour connaître l'étendue et la répartition de doses prescrites est réalisée (*figure 25*). Les préparations de bortézomib représentent 3 % des préparations réalisées en 2022.



*Figure 25 : Répartition des doses de bortézomib en nombre préparées en 2022*

Le graphique montre une étendue de doses de 1.15mg à 2.5 mg avec 27 doses différentes au total. Cependant, le graphique met en évidence des pics correspondant à des doses plus fréquemment prescrites (posologie habituelle : 1,3mg/m<sup>2</sup>). La variabilité de doses est expliquée par les réductions de posologies souvent faites en raison de l'apparition d'effets secondaires, notamment de neuropathies liées à la toxicité du bortézomib.

#### IV.1.6.3.2 Préparation

Les doses standardisées sont définies en fonction de la concentration du principe actif (2.5 mg/mL) afin d'obtenir un volume prélevable avec une seringue de 1 mL.

*Tableau XIII : Doses standards et intervalle maximal et minimal correspondant à chaque DS*

Dose standardisée (en mg)	Volume à prélever (en mL)	Intervalle (en mg)		Pourcentage d'écart	
		Inférieur	Supérieur	Int. Inf	Int. Sup
1,7	0.4	1,62	1,79	4,9%	5,0%
2	0.8	1,90	2,11	5,3%	5,2%
2,3	0.92	2,19	2,42	5,0%	5,0%
2,5	1	2,42	2,63	3,3%	4,9%

#### IV.1.6.4 Fluorouracile

Le fluorouracile est un cytotoxique de la classe des anti métaboliques indiqué principalement en oncologie dans des protocoles de chimiothérapies associant plusieurs molécules. Il est indiqué dans les cancers digestifs dans les adénocarcinomes digestifs et cancers colorectaux. Il est administré dans un premier temps sous forme de bolus en poche suivit d'un diffuseur sur plusieurs jours.

##### IV.1.6.4.1 Fréquence de prescription en fonction des doses

Une extraction des données sur l'année 2022 pour connaître l'étendue et la répartition de doses prescrites est réalisée. Les préparations de bolus de fluorouracile représentent 4% des préparations réalisées en 2022 et celle du diffuseur 8%.

##### Pour le bolus :

Le graphique montre une étendue de doses de 260 mg à 800 mg avec 29 doses différentes au total (*figure 26*). On remarque également que la majorité des doses se concentre entre 490 mg et 800 mg. La posologie du bolus est de 400 mg/m<sup>2</sup>. Cependant, il est nécessaire de faire des ajustements posologiques chez certains patients en raison de l'apparition de toxicité.

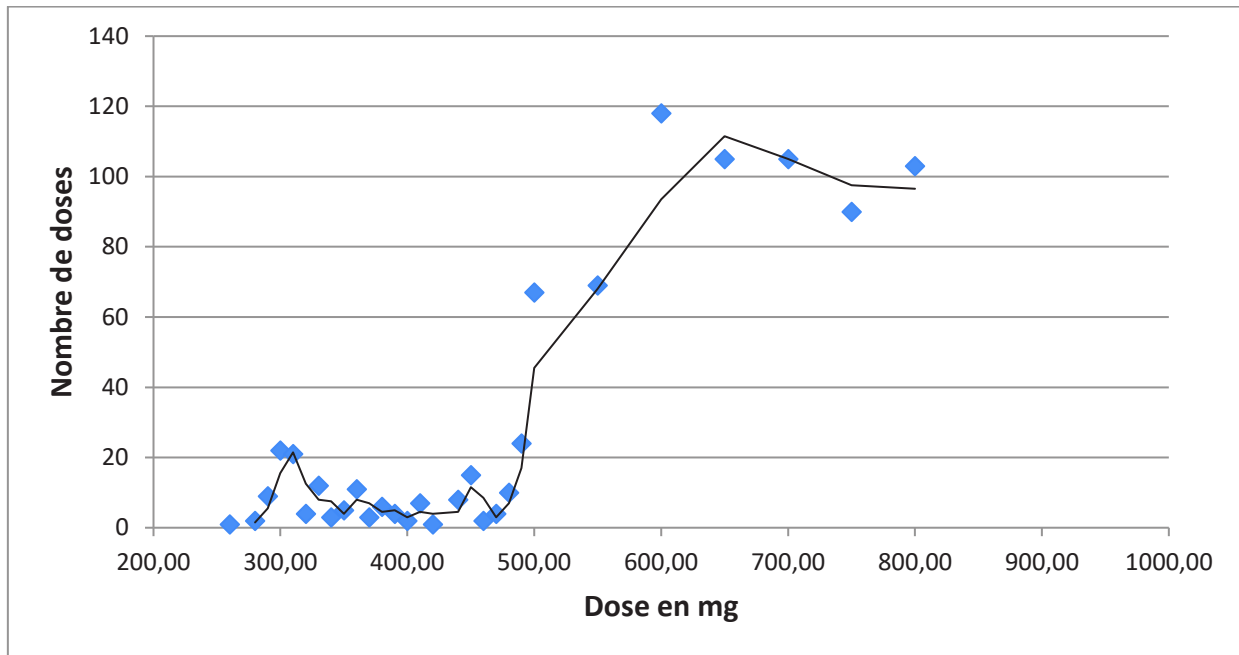


Figure 26 : Répartition des doses de fluorouracile bolus en nombre préparées en 2022.

Pour le diffuseur :

Le graphique montre une étendue de dose de 1050 mg à 6400 mg avec 76 doses différentes au total (figure 27). On remarque sur le graphique un pic à 4800 mg correspondant à la posologie de 2400mg/m<sup>2</sup> avec une SC limitée à 2m<sup>2</sup>.

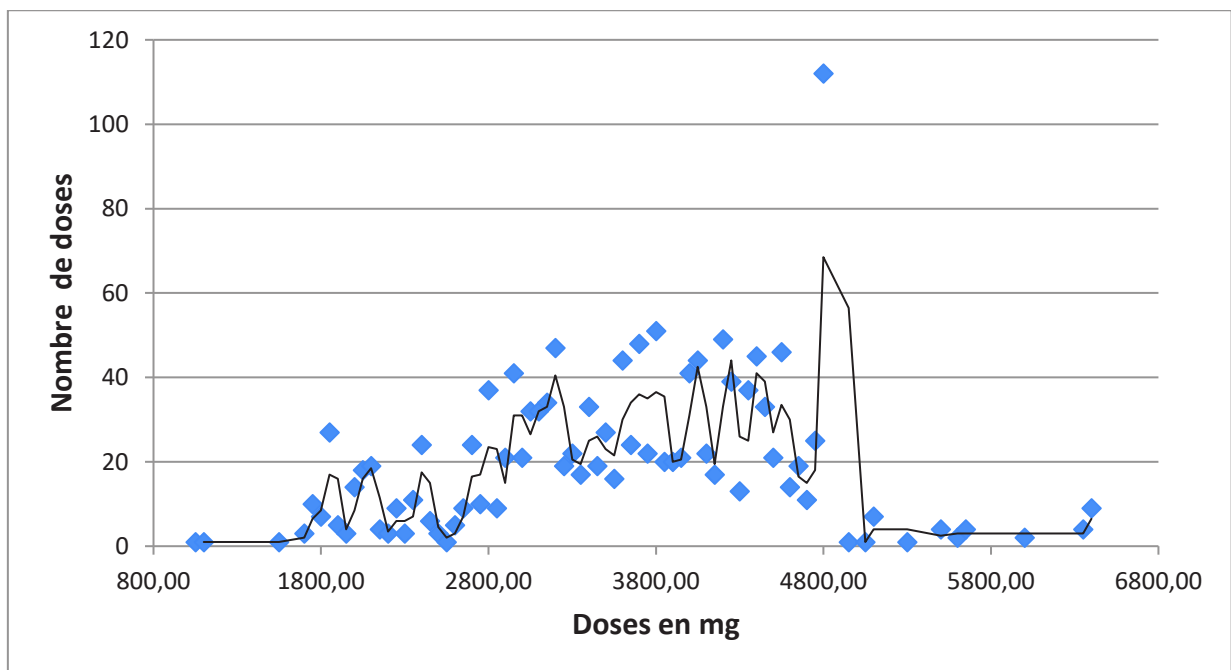


Figure 27 : Répartition des doses de fluorouracile diffuseur en nombre préparées en 2022

#### IV.1.6.4.2 Préparation

Les doses standardisées sont définies en fonction de la concentration du principe actif (50mg/mL) afin d'obtenir un volume prélevable avec une seringue de 60mL

Pour le bolus :

*Tableau XIV : Doses standards et intervalle maximal et minimal correspondant à chaque DS*

Dose standardisée (en mg)	Volume à prélever (en mL)	Intervalle (en mg)		Pourcentage d'écart	
		Inférieur	Supérieur	Int. Inf	Int. Sup
500	10	476	526	5,0%	4,9%
550	11	526	579	4,6%	5,0%
600	12	579	631	3,6%	4,9%
650	13	631	684	3,0%	5,0%
700	14	684	736	2,3%	4,9%
750	15	736	789	1,9%	4,9%

Pour le diffuseur :

*Tableau XV : Doses standards et intervalle maximal et minimal correspondant à chaque DS*

Dose standardisée (en mg)	Volume à prélever (en mL)	Intervalle (mg)		Pourcentage d'écart	
		Inférieur	Supérieur	Int. Inf	Int. Sup
2900	58	2760	3052	5,1%	5,0%
3200	64	3052	3379	4,8%	5,3%
3550	71	3379	3736	5,1%	5,0%
3950	79	3736	4137	5,7%	4,5%
4350	87	4137	4579	5,1%	5,0%
4800	86	4579	5062	4,8%	5,2%

Ce sont donc ces doses standards qui ont été paramétrées dans le logiciel Chimio®.

## IV.2 Informatisation du circuit des doses standards

### IV.2.1 Mise en place de la version 6 de Chimio®

Afin de sécuriser le circuit des doses standards, la version 6 du logiciel Chimio® est installée en septembre 2023, incluant le module « doses standards », qui contribue à la gestion de cette nouvelle activité. Ce module permet, de définir les doses standards, de gérer le stock de ces doses et d'attribuer les chimiothérapies à un patient donné.

Tout d'abord, le pharmacien a paramétré toutes les DS choisies dans le logiciel Chimio®. Pour cela, il inscrit dans la fiche DCI de chaque molécule à standardiser les doses choisies ainsi que les bornes inférieures et supérieures de l'intervalle de dose. Il doit également renseigner le solvant utilisé pour la préparation.

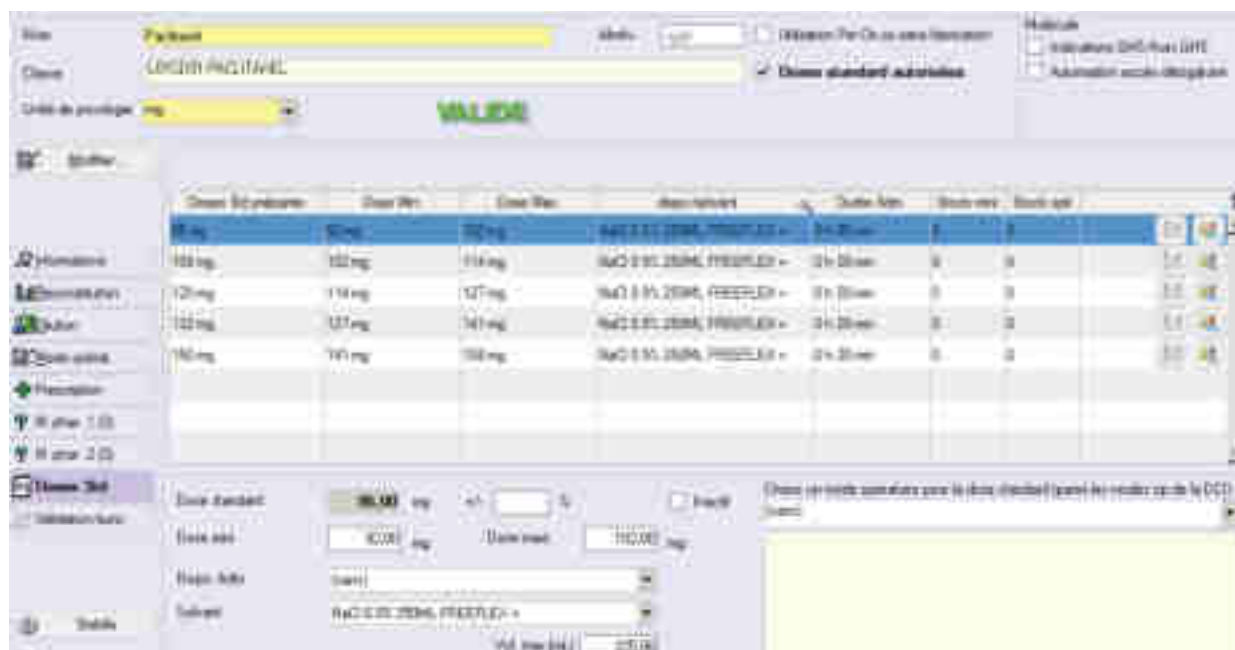


Figure 28 : Paramétrage des DS avec le module « doses standards » de Chimio 6®

Lors d'une prescription concernant une molécule dont la dose peut être standardisée, deux possibilités se présentent au prescripteur (figure 29) :

- Le prescripteur accepte la proposition d'attribuer une DS
- Le prescripteur ne substitue pas sa prescription en DS

Doses standard disponibles				
Cette ligne peut être remplacée par une dose standard.				
Veuillez décocher les doses standards que vous ne souhaitez pas appliquer :				
	Dose	Unité	Volume	Assimilable
<b>Palivizumab (ZINIVIT)</b>				
Dose prescrite	100 mg			
Dose standard disponible	100 mg	+5.28%		

*Figure 29 : Choix s'offrant au prescripteur pour une molécule disponible en DS*

La réattribution d'une DS est permise par ce nouveau module et vient sécuriser la dispensation des préparations. Cette fonctionnalité permet de réattribuer une DS préparée pour un patient donné non administrée, à un autre patient pour lequel la dose prescrite par le médecin est comprise dans l'intervalle de la DS. Le module propose au préparateur les différentes préparations disponibles. Une fois attribuée, la préparation passe de l'état « demandé » à « préparé » sans passer par l'état « en cours de préparation » comme pour les préparations classiques. Enfin, le préparateur imprime les étiquettes au nom du patient avec le même numéro d'ordonnancier que la préparation initiale.

#### *IV.2.2 Formation des utilisateurs à Chimio® 6.0*

Cette nouvelle version du logiciel a nécessité de coordonner avec son éditeur des sessions de formation aux utilisateurs Chimio® dont plusieurs ont été organisées au cours du mois de mai. Les pharmaciens sont formés aux spécificités de la version 6 de Chimio® et aux paramétrages des doses standardisées. Les IDE ont aussi bénéficié de formations pour détailler la traçabilité de l'administration sur le logiciel Chimio®. Et enfin, l'ensemble des prescripteurs a bénéficié d'une formation sur la prescription.



## IV.3 Méthodologie de l'essai de stérilité

### IV.3.1 Technique utilisée

Le protocole est rédigé selon la monographie 2.6.1 de la Pharmacopée Européenne 11.0 (52). La Pharmacopée Européenne distingue deux méthodes d'ensemencement pour réaliser l'essai de stérilité : La méthode par ensemencement direct et la filtration sur membrane. Nous avons fait le choix d'utiliser l'ensemencement direct pour réaliser l'essai de stérilité. La lecture du résultat est faite par détection directe visuelle des signes macroscopiques de prolifération microbiologiques.

### IV.3.2 Milieux de culture utilisés

La Pharmacopée Européenne recommande d'utiliser un milieu liquide au thioglycolate pour la recherche des bactéries anaérobies et aérobies et un milieu à l'hydrolysate de caséine et de soja pour la recherche des bactéries aérobies et des champignons (*tableau XVI*). Les conditions de cultures et les temps d'incubation des milieux sont présentés dans le *tableau XVI*. Cet essai de référence contraint à une mise en incubation de quatorze jours et donc à une mise en quarantaine des préparations terminées pendant cette période. Ce délai d'incubation, imposé par cette méthode n'est pas compatible avec une activité de production de chimiothérapies à flux tendu. C'est aussi l'une des raisons pour laquelle nous avons fait le choix de réaliser un essai pour valider la méthode et non pas une validation en systématique pour la libération de chaque lot. Pour réaliser l'essai, six germes sont testés conformément à la Pharmacopée Européenne (*tableau XVI*).

*Tableau XVI : Souches de microorganismes utilisés pour les essais de fertilité, de positivité ainsi que les milieux de culture et les conditions de mise en culture (51)*

Milieux de culture	Incubation	Micro-organismes testés	N° lot :
Bouillon thioglycolate	30-35°C	<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC16404	1010059630
Bouillon thioglycolate	30-35°C	<i>Bacillus fragilis</i> ATCC 25282 et <i>Candida albicans</i> ATCC10231	1010059630
Hydrolysate de caséine et de soja	20-25°C	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	1009885360

Hydrolysate de caséine et de soja	20-25°C	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	1009885360
-----------------------------------	---------	--	------------

Les essais sont réalisés en collaboration avec le laboratoire d'hygiène du CHU. En pratique, le cytotoxique est remplacé par les milieux de croissance, le bouillon thioglycolate et l'hydrolysate de caséine-soja. Afin de se rapprocher au plus près des conditions de manipulation en routine, les essais sont réalisés selon le même procédé de préparation que le cytotoxique nécessitant le plus de manipulation. On se placera donc dans le « worst-case ». Il sera nécessaire de maîtriser les conditions de conservation (conditionnement, température, exposition à la lumière) de l'unité fabriquée en reproduisant les conditions réelles devant être appliquées par la suite en routine. La durée de stockage des produits finis étant au maximum de quatorze jours, pour l'essai, les préparations ont ainsi été stockées sept, quatorze et vingt-un jours. Le but est d'encadrer au mieux la période de stockage. Dans l'unité des préparations de chimiothérapie en poches, seringues et diffuseurs sont préparées. Les essais sont donc réalisés pour ces trois types de conditionnements à chaque fois pour un stockage à température ambiante et un stockage entre 2°C et 8°C. Pour les diffuseurs, le choix a été fait de ne pas réaliser de préparations dont la conservation se fait entre 2°C et 8°C, car nous réalisons essentiellement des diffuseurs de fluorouracile dont la stabilité physico-chimique est à température ambiante.

La Pharmacopée donne des indications sur le nombre d'unités à analyser, dépendant de la taille du lot. Pour un nombre d'unités dans le lot inférieur à 100, le nombre minimal d'unités à examiner par milieu doit être de 10 % ou au minimum de quatre unités. La quantité minimale de milieu de culture à ensemercer est également donnée par la Pharmacopée. Pour un volume du récipient supérieur à 100mL on prend 10 % du contenu du récipient mais pas moins de 20mL.

#### *IV.3.3 Essai de fertilité*

Le test de fertilité est un test de positivité destiné à vérifier la fertilité des milieux de contact de la solution à tester. Ce test a été réalisé par le laboratoire d'hygiène du CHU de Saint - Pierre. Le laboratoire disposait des souches de microorganismes concernés (*tableau XVI*).

#### *IV.3.4 Essai de positivité*

L'essai de positivité vise à contrôler la turbidité des différents contenants. Le but est donc de vérifier qu'après ensemencement des milieux de culture avec les microorganismes décrits par la Pharmacopée (*tableau XVI*), une croissance microbienne est détectée visuellement. Si le contenant ne permet pas d'apprécier la présence d'un trouble, il sera repiqué sur gélose.

#### *IV.3.5 Essai de stérilité/Témoins négatif*

Le but est de vérifier l'absence de croissance microbienne des 2 milieux de cultures décrits dans la Pharmacopée après la période d'incubation.

#### *IV.3.6 Matériel de production*

L'ensemble des manipulations est réalisé sous isolateur. Cet isolateur est muni d'un sas de stérilisation permettant le transfert du matériel et des produits. Pour l'essai de stérilité, les consommables suivants ont été utilisés :

- Poche vide de 100mL
- Diffuseur Baxter®
- Seringue de 20mL
- Fiole de 15 mL
- Spike®
- Bouchons obturateurs

L'ensemble des préparations réalisées a incubé selon les conditions décrites par la Pharmacopée Européenne (51). Le laboratoire d'hygiène dispose d'une étuve à 30-35°C assez grande pour contenir l'ensemble des essais avec le bouillon thioglycolate. En revanche, la capacité de l'étuve à 20-25°C n'est pas assez grande pour contenir tous les essais à partir de l'hydrolysate de caséine - soja. Pour répondre à cette problématique, les préparations ont été mises dans une pièce du laboratoire munie d'une sonde de température afin de garantir la température d'incubation recommandée.

### *IV.3.7 Protocole*

#### **IV.3.7.1 Essai de fertilité**

L'essai de fertilité est réalisé par le laboratoire d'hygiène. Les bouillons sontensemencés avec 1 mL d'une suspension à 0,5 Mac Fahrland. En présence des souches de microorganismes concernés, les bouillons ont été incubés cinq jours. On observe ensuite visuellement, après incubation, l'absence ou la présence d'une croissance bactérienne.

#### **IV.3.7.2 Essai de positivité**

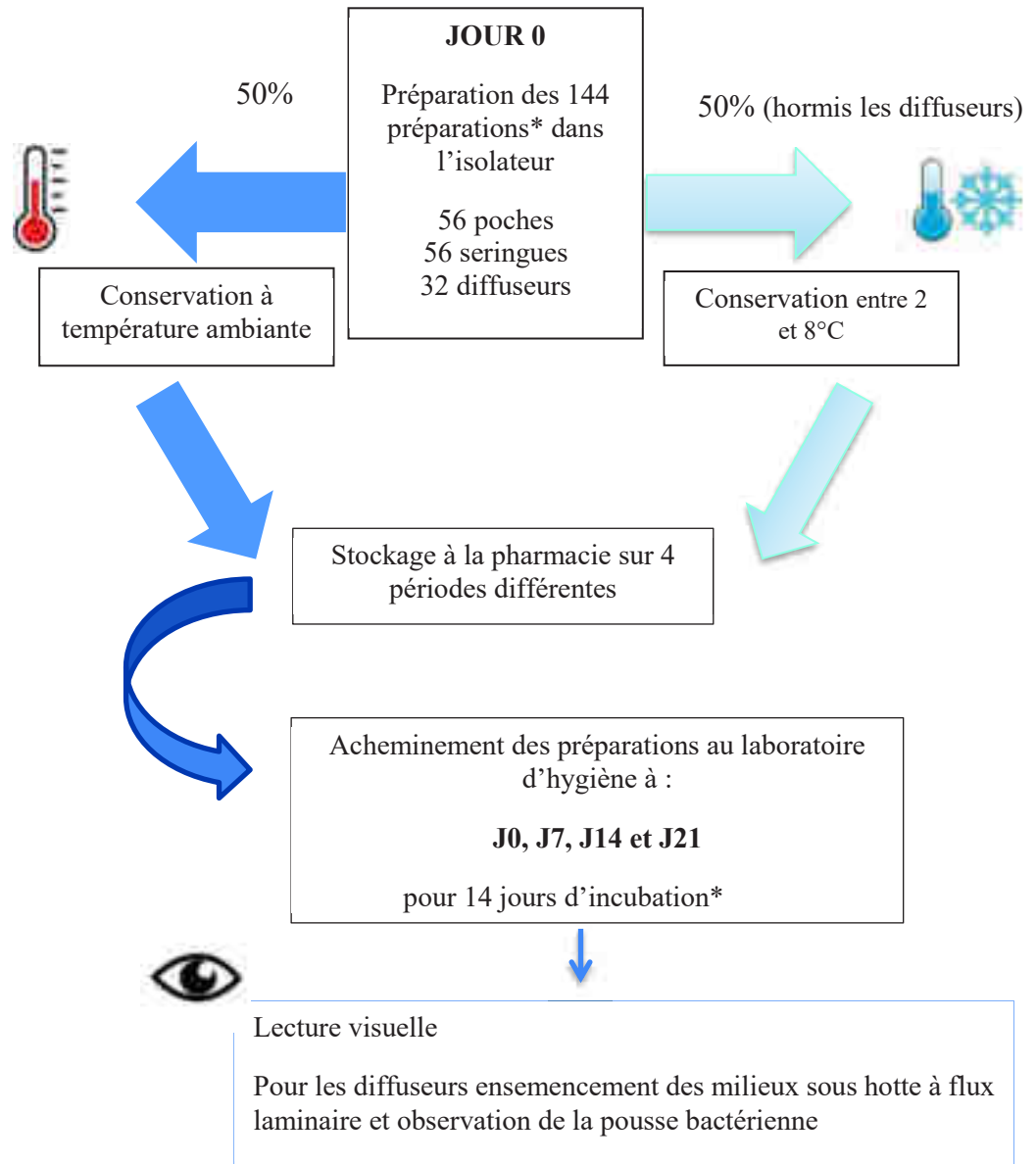
L'essai de positivité est réalisé par le laboratoire d'hygiène. Sur le même principe que l'essai de fertilité, on ensemence des bouillons avec 1 mL d'une suspension à 0,5 Mac Fahrland. Pour réaliser ce test, les deux types de bouillons sont testés et incubés avec les microorganismes décrits dans la Pharmacopée. Si après incubation (cinq jours) une croissance bactérienne est observable visuellement, la turbidité est considérée comme acceptable. Dans le cas contraire, un ensemencement est effectué.

#### **IV.3.7.3 Essai de stérilité**

L'essai de stérilité est réalisé par le laboratoire d'hygiène. Les flacons de bouillon sont incubés pendant quatorze jours. La présence ou l'absence de trouble est alors observée.

#### IV.3.7.4 Essai

L'essai consiste en la réalisation de cent quarante-quatre préparations dans nos conditions normales de production, dans un environnement stérile sous isolateur. L'étude est schématisée de la manière suivante (figure 30) :



\*Déterminés en fonction des données de la Ph. Eu

Figure 30 : Plan d'étude de l'essai de stérilité

Pour reproduire les gestes à risques au niveau de l'asepsie, nous avons « mimé » la fabrication d'un reliquat de chimiothérapie. Cela permet de se placer dans le « worst case » et donc de valider notre méthode pour tous les médicaments anticancéreux fabriqués à l'URC. Les

préparations sont réalisées à partir d'une fiole de 15 mL préparée avec 10 mL de milieu de culture. Si après incubation une croissance microbienne comparable à celle du témoin positif est observable visuellement, un ensemencement sur une gélose afin d'identifier le germe. Si au contraire, le milieu ne se trouble pas, on conclut à l'absence de croissance microbienne.

Pour les diffuseurs :

Trente-deux diffuseurs avec les deux types de bouillons (Seize diffuseurs avec le bouillon thioglycolate et seize avec l'hydrolysate de caséine-soja) sont préparés. Un échantillon est traité immédiatement à J0. On achemine quatre diffuseurs avec l'hydrolysate caséine soja ainsi que quatre diffuseurs avec le bouillon thioglycolate au laboratoire d'hygiène pour quatorze jours d'incubation. Après sept jours de stockage, on envoie quatre diffuseurs avec l'hydrolysate caséine soja et quatre diffuseurs avec le bouillon thioglycolate au laboratoire d'hygiène pour incubation. À quatorze jours de stockage, quatre diffuseurs avec l'hydrolysate caséine - soja et quatre diffuseurs avec le bouillon thioglycolate sont acheminés au laboratoire d'hygiène. Et, à vingt-un jours de stockage, on envoie quatre diffuseurs avec l'hydrolysate caséine soja et quatre diffuseurs avec le bouillon thioglycolate au laboratoire d'hygiène. La période d'incubation est de quatorze jours à 30-35°C à l'étuve pour le bouillon thioglycolate et à 20-25°C pour l'hydrolysate caséine-soja. La technicienne du laboratoire d'hygiène vérifie toutes les 48 à 72 heures l'absence de troubles.

Pour les poches et les seringues :

Cinquante-six poches et cinquante-six seringues avec les deux types de bouillon (vingt-huit poches et seringues avec le bouillon thioglycolate et la même chose avec l'hydrolysate de caséine-soja) sont préparées. Le premier échantillon est traité immédiatement à J0, on a alors acheminé quatre poches et quatre seringues avec l'hydrolysate caséine - soja et quatre poches et quatre seringues avec le bouillon thioglycolate au laboratoire d'hygiène pour incubation. Le reste des préparations est conservé dans les locaux de l'unité de reconstitution des chimiothérapies sept, quatorze et-vingt-un jours, la moitié à température ambiante et l'autre moitié entre 2°C et 8°C. Sur le même principe que l'essai réalisé sur les diffuseurs, les préparations sont acheminées après les différents temps de stockage au laboratoire d'hygiène pour incubation. L'absence de troubles est vérifiée toutes les 48 à 72 heures.

L'ensemble des préparations est emballé par un double emballage avant d'être mis à l'étuve. Les préparations devant être conservées au réfrigérateur sont identifiées avec une étiquette « à conserver entre 2°C et 8°C ». Sur l'emballage de transport, le préparateur ayant réalisé la préparation a été identifiée pour assurer la traçabilité.

#### *IV.3.8 Résultats et discussion*

Les manipulations sont réalisées sur une journée par les préparateurs. Les préparations réalisées sont emballées avec un emballage primaire mis de façon stérile dans l'isolateur et avec un sachet de suremballage. Afin d'éviter l'apparition de biais dans les résultats, des prélèvements microbiens sont réalisés le jour des manipulations sur les isolateurs par l'EOH. Les prélèvements ont tous été négatifs. Les résultats des essais de stérilité, fertilité et positivité sont présentés dans le tableau ci-dessous :

*Tableau XVII : Synthèse des résultats des essais de stérilité, fertilité et positivité*

<b>Essai</b>	<b>Présence d'un trouble</b>
Essai de fertilité	Oui
Essai de positivité	Oui
Essai de stérilité/témoins négatif	Non

Lors de l'essai de fertilité, après incubation la présence d'un trouble de la solution est observé, les milieux de culture sont donc fertiles. Concernant l'essai de positivité, après incubation des milieux de cultures, la présence d'un trouble dans les différents contenants (seringues, poches et diffuseurs) est également visualisée. Cependant, la turbidité du milieu est difficilement observable pour les diffuseurs. Le ballon du diffuseur est légèrement opaque ce qui rend difficile la lecture. Pour effectuer l'essai de stérilité, un ensemencement sur gélose pour les diffuseurs est effectué. Après quatorze jours d'incubation, aucun témoin négatif n'a présenté de croissance. Ces différents résultats sont conformes, la poursuite des essais sur les différents échantillons est donc possible.

Sur les différents échantillons, après quatorze jours d'incubation à 20-25°C ainsi qu'à 30-35°C, aucun trouble n'est visuellement observé. Pour les contenants nécessitant un ensemencement (diffuseurs), aucune pousse bactérienne n'est observée.

*Tableau XVIII : Résultats de l'essai sur les différents échantillons*

Essai	Présence d'un trouble à J0	Présence d'un trouble à J7	Présence d'un trouble à J14	Présence d'un trouble à J21
Diffuseur	Non	Non	Non	Non
Poche	Non	Non	Non	Non
Seringue	Non	Non	Non	Non

Les témoins sont conformes et les essais sur les échantillons négatifs, on peut donc conclure à la validation de notre méthode et à l'intégrité microbiologique de notre conditionnement final jusqu'à quatorze jours de stockage. Dans le cadre de la mise en place des préparations hospitalières, les préparations peuvent être stockées quatorze jours avant dispensation.

#### **IV.4 Travail pluridisciplinaire : Communication interne sur le projet**

Cette nouvelle activité entraîne des changements d'organisation pour les services de soins ainsi que pour la pharmacie. L'information des équipes est une étape primordiale à la mise en place du projet.

Pour cela, au cours du mois d'avril, la pharmacie a présenté le projet de mise en place des doses standardisées aux différents prescripteurs. Un diaporama est présenté aux hématologues et aux oncologues (annexe 2). Le but était de leur présenter les objectifs attendus des DS, le principe ainsi que les changements à venir au niveau organisationnel pour ce type de préparation. Le but de cet échange est aussi d'avoir l'adhésion des prescripteurs et de faciliter la mise en place du projet. Au final, les médecins se sont montrés réceptifs.

Courant les mois de septembre et d'octobre, le projet est présenté aux équipes IDE des différents HDJ. La formation est axée sur l'importance du respect de la conservation des chimiothérapies dans les services de soins. En effet, l'un des objectifs de la mise en place des doses standardisées est de réattribuer la préparation lorsqu'elle n'a pas été administrée au patient, le maintien des conditions de conservation lors du stockage est donc primordial.



Les PPH ont également été formé à cette nouvelle activité. Ils sont particulièrement impliqués dans le réétiquetage des préparations lié l'activité de réattribution des préparations non administrées. En effet, le PPH décolle les étiquettes de l'ancien patient présentent sur la préparation retournée pour la coller sur la nouvelle fiche de fabrication à qui on a réattribué la préparation. Ensuite, les nouvelles étiquettes sont imprimées et collées sur la préparation.

## **IV.5 Réattribution des préparations non administrées**

### *IV.5.1 Actions de maîtrise*

L'analyse de risque réalisée selon la méthodologie AMDEC, nous conforte dans la volonté de sécuriser l'étape de stockage et la réattribution des chimiothérapies (*tableau IV*). Plusieurs actions de maîtrise sont mises en place suite à l'analyse effectuée.

Face à la non-conformité des réfrigérateurs des HDJ, les réfrigérateurs de l'URC ont été réorganisés et les départs de chimiothérapies à destination des services régulées. Quatre vagues de départ sont mises en place avec des tranches horaires en fonction de l'heure d'arrivée des patients. Cela permet de ne pas sur-stocker dans les réfrigérateurs des HDJ et de limiter le temps passé des préparations au sein de ces réfrigérateurs. Un tour des deux HDJ par l'agent logistique est également organisé pour vérifier l'absence de préparations non administrées au niveau de ces deux sites.

Les chimiothérapies non administrées aux patients doivent être retournée à la pharmacie le jour même. Une cartographie des réfrigérateurs des HDJ ainsi qu'un relevé biquotidien de la température des réfrigérateurs et à terme la mise en place d'une sonde pour suivre les températures du réfrigérateur sont mis en place. Les équipes IDE sont sensibilisées par ces nouvelles pratiques par des actions de communications et des formations sur la réattribution et le stockage des chimiothérapies. Le support pour le retour des préparations non administrées est également mis à jour (*Annexe 3*).

IV.5.2 Nouveau circuit

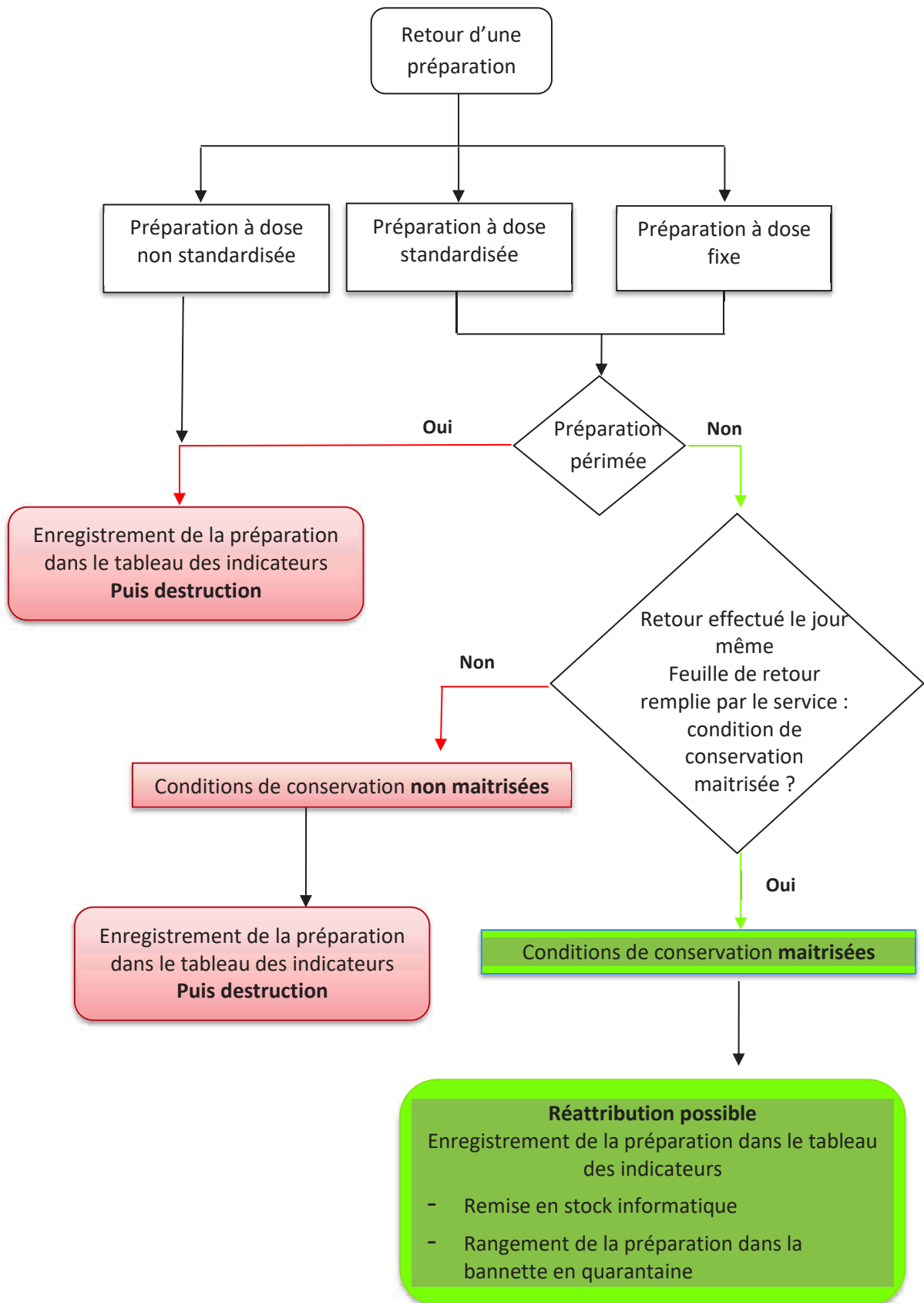


Figure 31 : Circuit de réattribution d'une préparation non administrée

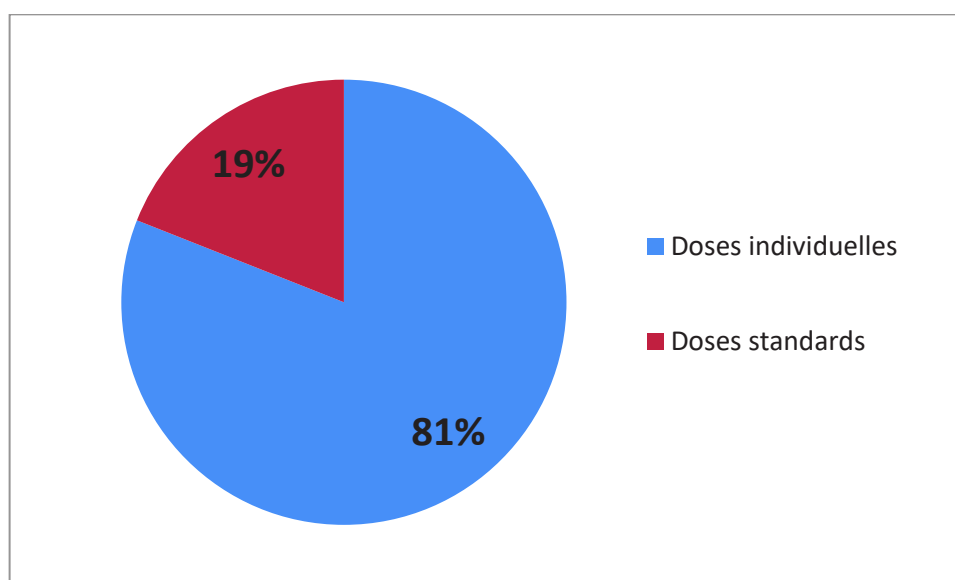
## V. ÉVALUATION A DEUX MOIS ET DEMI ET DISCUSSION

### V.1 Premiers résultats

#### V.1.1 Doses standards préparées

Afin d'évaluer ce changement de pratiques et d'évaluer l'évolution des modalités de prescription, des indicateurs de suivi sont retenus. Des extractions de données issues du logiciel Chimio® sont réalisées pour obtenir ces premiers résultats. La production en DS a débuté le 16 octobre 2023 et le recueil de données s'est arrêté fin le 31 décembre 2023 soit deux mois et demi après le début de la production en DS.

Sur la période établie, 877 préparations ont été réalisées en doses standardisées ce qui représentent 19 % de la production totale (*figure 32*).



*Figure 32 : Proportion de dispensation en DS parmi l'ensemble de nos prescriptions*

Le détail du nombre de prescription en DS par DCI ainsi que les pourcentages de standardisation correspondants sont présentés dans le tableau suivant :

*Tableau XIX : Taux de prescriptions en doses standards sur la période de l'étude*

Préparations	Total des prescriptions	Total des prescriptions en DS	% de dispensation en doses standardisées
--------------	-------------------------	-------------------------------	--

Bolus fluorouracile	546	100	67 %
Diffuseur fluorouracile		266	
Paclitaxel	410	289	70 %
Oxaliplatine	222	165	74 %
Bortézomib	97	57	59 %
Total	1275	877	69 %

Le pourcentage de standardisation correspond au total de prescriptions en DS sur le nombre total de prescriptions pendant la période de l'étude. Deux mois et demi après la mise en place, le pourcentage de standardisation globale est de 69 %. Cela signifie que plus des deux tiers des prescriptions des cinq préparations éligibles à la standardisation sont prescrites en DS. Ce résultat est cohérent avec celui prédit avec l'outil ADoC développé avec par M Humbert lors de l'étude de faisabilité (*tableau IX*). Il avait en effet été convenu qu'avec les cinq ou six DS retenues pour chaque DCI que nous puissions répondre à 70% des prescriptions. Les doses que nous avons paramétrées sont donc cohérentes et permettent de répondre à un maximum de besoin.

### *V.1.2 Adhésion au projet des médecins et IDE*

Afin d'évaluer l'adhésion des prescripteurs, les refus de prescriptions en DS par les prescripteurs ont été étudiés sur la période du 16 octobre au 31 décembre 2023. La quasi-totalité des prescripteurs a accepté la prescription en DS sur les cinq DCI paramétrées. Seulement deux refus ont été constatés. L'adhésion des prescripteurs au projet est donc excellente. Les rares cas où au début du projet les prescripteurs ont refusé la prescription en DS concernaient les prescriptions de diffuseurs de fluorouracile en gastro-entérologie. En effet, les prescripteurs de gastro-entérologie n'ont pas eu la même formation que ceux d'hématologie et d'oncologie avec la présentation d'un diaporama (*annexe 2*), nous les avons seulement informés par mail. Lors d'un refus, le pharmacien appelait le prescripteur pour demander la raison. Le plus souvent, il

s'agissait d'une méconnaissance de l'option. Depuis, plus aucun problème n'a été constaté, toutes les molécules pouvant être standardisées le sont. Les DS ont donc été incluses dans les habitudes des prescripteurs.

Lors de la mise en place du projet, une nouvelle fiche de retour des chimiothérapies non administrées au patient est mise en place (*annexe 3*). Ces feuilles sont remplies par les IDE et accompagnent le retour de la chimiothérapie. Les feuilles de retour sont bien remplies, ce qui confirme l'investissement et l'adhésion des équipes au projet.

### *V.1.3 Etude des retours et réattribution des préparations*

Afin d'évaluer l'objectif économique, les retours et les réattributions des préparations depuis le 16 octobre 2023 jusqu'au 31 décembre 2023 ont été étudiées. Pour cette analyse, seulement les retours de prescriptions en DS et en fixes ont analysés. Les retours de prescriptions pour les doses individualisées en fonction de la surface corporelle ne sont pas pris en compte puisqu'elles ne sont pas concernées par le circuit de réattribution. Dans un souci de simplification du calcul des préparations détruites, toutes les préparations réattribuées sont considérées comme des préparations ayant été retournées par les HDJ. Le nombre de préparations détruites correspond donc à la différence entre le nombre de préparations retournées moins le nombre de préparations réattribuées. C'est pour cette raison, que le nombre de préparations réattribuées correspondant au pembrolizumab est supérieur aux nombres de préparations retournées (tableau XX). Le détail du nombre de retour et de réattributions pour les différentes DCI concernées est détaillé dans le tableau ci-dessous :

*Tableau XX : Nombre de préparations en DS réattribuées*

Préparations	Nombre de préparations en DS et doses fixes retournées	Nombres de préparations en DS et doses fixes réattribuées	Nombre de préparations en DS et doses fixes détruites
Bolus fluorouracile	5	5	0
Diffuseur fluorouracile	9	7	2
Paclitaxel	14	6	8
Oxaliplatine	9	4	5
Bortézomib	0	0	0
Daratumumab	5	4	1
Pembrolizumab	5	6	0
Trastuzumab SC	1	0	1
Total	48	32	17

Durant la période de l'étude quinze préparations en DS ont été détruites soit 1,7 % des préparations en DS produites. Nous avons donc peu de pertes des doses standards. Ces préparations sont jetées car elles se sont périmées avant de pouvoir être réattribuées. En effet, pour le moment la date de péremption est limitée à quatre jours pour des raisons microbiologiques. Cette durée a été fixée il y a plusieurs années pour limiter au mieux le risque de contamination microbiologique. Le nombre de préparations jetées pourra encore être diminué avec l'extension des péremptions validée à quatorze jours lors de la mise en place des préparations hospitalières. (Voir essai de stérilité partie IV).

Concernant les réattributions, avant la standardisation il s'agissait d'une activité à la marge. Pour rappel, la réattribution à un autre patient avant la date limite d'utilisation est possible sous réserve que la feuille de retour accompagnant la chimiothérapie soit bien remplie ce qui atteste d'une bonne conservation de la chimiothérapie.

Le taux de réattribution des préparations retournées à la pharmacie est alors étudié pendant la période de l'étude. Il correspond au nombre de préparations réattribuées divisé par le nombre de retours de doses fixes et de doses standards. Durant la période de l'étude au total 35 préparations sont réattribuées dont 32 en doses fixes et doses standards (*tableau XX*). Les trois autres préparations correspondent à une préparation d'arsenic, de bévacizumab et d'irinotecan. Ces préparations ont été réattribuées au même patient le lendemain. En effet, l'utilisation de la fonctionnalité « réattribution » sur Chimio® permet l'édition de nouvelles étiquettes avec la nouvelle date d'administration. Deux mois et demi après la mise en place du projet, ce taux est de 67 %. La prescription en DS permet ainsi d'augmenter la probabilité qu'une préparation non administrée soit réattribuée à un autre patient et donc de limiter les pertes et ainsi de répondre à l'objectif pharmaco-économique.

Ensuite, l'impact financier de ce nouveau mode production a été évalué. Pour chiffrer les coûts seul le coût de la matière première est pris en compte. Le détail des pertes en euros des retours des préparations de chimiothérapies et du gain en euros des réattributions sont détaillé dans le tableau ci-dessous :

*Tableau XXI : Coût des préparations retournées et gains des réattributions en euros*

Préparations retournées	Prix au mg (hors taxes)	Coût des retours (en euros)	Gain des réattributions (en euros)
Arsenic	3,3	254,1	42,9
Azacitidine	0,45	180	0
Bévacizumab	0,38	2441,5	123,5
Bortézomib	15,42	32,8	0
Carboplatine	0,036	91,8	0
Carfilzomib	15,23	1675,3	0
Cétuximab	1,58	655,7	0
Cisplatine	0,089	49,4	0
Cyclophosphamide	0,0115	18,2	0
Daratumumab	2,42	21780	17424
Docétaxel	0,092	20,2	0

Doxorubicine	0,1	10,4	0
Epirubicine	0,11	15,6	0
Eribuline	343,2	514,8	0
Etoposide	0,0275	4,6	0
FU bolus	0,00125	6,4	31,2
FU diffuseur	0,00125	74,2	35,7
Gemcitabine	0,008	85,8	0
Ig anti thymocyte	10,12	1416,8	0
Irinotecan	0,0309	43,4	9,9
Melphalan	0,628	194,7	0
Nab paclitaxel	1,6	504	0
Obinituzumab	2,892	5494,8	0
Oxaliplatine	0,06325	106,9	29,7
Paclitaxel	0,056	126,3	45
Panitumumab	2,995	898,5	0
Pembrolizumab	23,38	23380	28056
Pemetrexed	0,059	48,7	0
Sacituzumab govitecan	5,375	4998,7	0
Teclistamab	31,66	3894,2	0
Trastuzumab deruxtecan	15,68	10662,4	0
Trastusumab SC	1,93	1158	0
Vincristine	5,75	34,5	0

Sur la période de l'étude le coût total des préparations retournées est de 80 873 euros et le gain des préparations réattribuées est de 45 789 euros. On en déduit alors le coût des



préparations détruites à 35 075 euros. La mise en place d'un circuit de réattribution a donc permis de réaliser 45 789 euros d'économie sur une période de deux mois et demi.

L'impact financier de l'activité de réattribution est donc significatif par rapport au coût annuel des retours de préparations de l'unité de pharmacotechnie (151 159 euros en 2022).

#### *V.1.4 Délai de mise à disposition des préparations*

Un des objectifs de notre étude est de fluidifier la production des chimiothérapies en améliorant les délais de mises à disposition. Comme nous l'avons expliqué précédemment, un indicateur pour mesurer le temps entre le « OK CHIMIO » donné par le médecin et la dispensation de la première préparation par le pharmacien est en place dans l'unité. Après la mise en place des DS, 88% des préparations sont dispensées en moins de quatre-vingt-dix minutes. A titre de comparaison, ce délai était identique en 2022.

## **V.2 Discussion**

La réalisation d'une enquête auprès des différents établissements de santé de France en amont de ce travail, ainsi que les retours d'expériences retrouvés dans la littérature a permis de travailler et de définir un circuit de mise en place des DS dans notre unité. Notre expérience présente, par rapport aux autres établissements des similitudes mais aussi plusieurs différences dans sa mise en œuvre. Notre circuit diffère de par la méthode de standardisation. En effet, les critères d'éligibilité varient d'un centre à un autre. Par exemple, plusieurs seuils de fréquence minimale de fabrication ont pu être déterminés. Dans la plupart des unités, le seuil est de 250 préparations par an, c'est le cas du Centre de Lutte Contre le Cancer Paoli-Calmette à Marseille, le CHU de Nancy ou encore l'Institut Curie (30,31,50). D'autres ont fixés un seuil à 500 préparations par an comme par exemple le CHU de Metz-Thionville qui a une production similaire à la nôtre (20 000 à 30 000 préparation par an) (35). Dans notre établissement, ce seuil est fixé à 350 préparations par an. Il permet, dans un premier temps, de standardiser un petit nombre de molécule dans le but d'étendre progressivement le projet.

L'écart de dose toléré pour réaliser les bandes est également un paramètre qui diverge selon les centres. En effet, dans le concept initial du DB, l'arrondi toléré est de 5 % (26). Comme l'a montré l'enquête réalisée auprès des établissements français, certains centres tolèrent des

arrondis allant jusqu'à 10 % comme par exemple l'hôpital Saint Louis et l'Institut Curie (41). Il s'agit de deux établissements ayant travaillé conjointement sur la standardisation des doses depuis 2007, ce qui leur permet d'avoir un certain recul et un retour d'expérience. Ces deux établissements n'ont pas enregistré de plainte particulière de la part des prescripteurs. Le choix fait est d'utiliser un écart de dose de 5% de base avec une tolérance en fonction du volume à prélever, afin de faciliter la fabrication de la chimiothérapie. Cette extension au-delà du concept original a facilité l'ajustement des doses au volume de préparation. Ce maximum d'écart de dose est validé avec les prescripteurs de l'établissement.

La stabilité physico-chimique est un autre critère variable. Les molécules dont la stabilité physico-chimique est supérieure à quatorze jours sont sélectionnées dans l'optique, à terme, de réaliser des préparations hospitalières et donc de les conserver pour les attribuer à un autre patient. Certains établissements comme par exemple le CHU du Mans, ont fixé une durée de stabilité minimale de deux semaines pour que les stocks préparés à l'avance ne se périment pas avant de pouvoir être utilisés (55). D'autres, comme l'hôpital de Saint Louis, ont décidés de choisir une stabilité minimale de vingt-huit jours (31). Ces différences de choix de durée de stabilité physico-chimique peuvent s'expliquer par le choix de certains centres de se rapprocher d'avantage du statut de préparations hospitalières et donc de les stocker un certain temps avant de les dispenser. Ensuite, dans le but de démontrer la stérilité de nos préparations pendant le stockage, une étude d'intégrité microbiologique de notre conditionnement a été réalisée. Cette étude a permis de valider la stabilité microbiologique de nos préparations pour quatorze jours. D'autres centres, comme le CHU de Brest dans le cadre d'un projet sur l'anticipation de certaines préparations a également réalisé un essai pour s'assurer de la stabilité microbiologique de leurs seringues après manipulation (56). La réalisation de ce test leur a permis de valider la stabilité microbiologique de leur seringue de polypropylène pour vingt-huit jours. Un hôpital universitaire de Freiburg a mené une étude pour étudier la stabilité microbiologique pendant la période de stockage (49). Ils ont démontré que le stockage est possible d'un point de vu microbiologique pendant une période de douze semaines. Les Hôpitaux Universitaires de Genève en Suisse ont également mené une étude de stérilité avec 550 poches durant le stockage et ont validé à soixante jours la stérilité de la poche (49). Ces différentes expériences et la négativité des résultats de l'essai de stérilité à vingt-un jour de stockage peuvent nous encourager par la suite à allonger cette période de stockage.

Afin de sécuriser au maximum le circuit une analyse de risque a été réalisée. Suite à cette analyse, le choix d'attendre le déploiement de la version 6 de Chimio® avec le module

« doses standards » pour lancer la production des DS a été fait. Ce module permet de sécuriser au maximum la prescription et la réattribution en DS. Ce choix est également fait par le CHR de Metz-Thionville, par l'Institut Paoli-Calmettes de Marseille ou encore par l'Institut Curie (30,31,35). D'autres établissements comme le Centre Oscar Lambret à Lille en 2016 n'avait pas le module « dose standards » est a déterminé les DS à l'aide d'un tableau Excel® (57). Cette méthode est jugée à risque en terme de traçabilité et donc de dispensation au patient. Sans ce nouvel outil, la gestion des DS est très complexe et source d'erreurs.

La standardisation implique d'importants changements dans les pratiques des différents acteurs (prescripteurs, pharmaciens, PPH, agents logistiques et équipes IDE) dans un circuit du médicament déjà complexe. C'est pourquoi, la production en doses standardisées standardisation est développée progressivement au sein de l'unité. Lors de l'étude de faisabilité, nous avons également souhaité insister sur la communication et la formation des équipes dans un but d'obtenir une bonne adhésion au projet. La détermination des DS n'est pas figée dans le temps. Elle doit suivre l'évolution des pratiques médicales et des cohortes de patients. La mise en place d'indicateurs de suivi est donc nécessaire pour adapter la pratique. Actuellement, la prescription standardisée est active pour cinq molécules. Les bénéfices du DB nous incitent à étendre la pratique de la standardisation à un plus grand nombre de molécules. A terme nous souhaitons étendre la standardisation des doses au bévacizumab, à l'irinotécan, à l'étoposide, et à la gemcitabine.

A l'heure actuelle, la prescription en DS est très bien acceptée par les prescripteurs. La quasi-totalité des molécules éligibles au DS sont prescrites en DS. L'Institut Curie, par exemple obtient un taux d'acceptation de prescription en dose standards de 82 % au sixième mois après la mise en place du projet (31). Ce plus faible taux peut s'expliquer par un plus grand nombre de prescripteurs à former dans un plus grand centre (+ de 40 000 préparations par an). Le nombre de DCI standardisées est également plus important. L'Institut Paoli Calmette de Marseille obtient également un très bon taux de prescriptions en DS, 94 % des prescriptions qui réalisables en DS le sont (30).

La mise en place d'un circuit de réattribution a permis de réattribuer 67 % des préparations retournées et de réaliser 45 789 euros d'économie sur une période de deux mois et demi. En revanche, dans la littérature peu d'études pharmaco-économique en lien avec la mise en place de la standardisation des doses ont été retrouvées. L'une d'elles, menée en 2006 par l'équipe du Pr Sewell au Derriford Hospital de Plymouth au Royaume Uni, a montré une

économie de 17 euros par patient pour une cure de CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et predisolone (58). Cependant, ces résultats sont difficilement comparables aux nôtres. En effet, la manière de calculer les coûts est totalement différente ainsi que la manière de produire. Dans cet établissement, les chimiothérapies sont préparées en séries en associant des seringues préremplies pour obtenir la DS. L'unité de reconstitution des chimiothérapies du CHU de Nîmes a fait une étude pharmaco-économique trois ans après la mise en place de l'anticipation de la prescription en DS du bortézomib (59). Une économie de 16 805 euros sur une production de 71 seringues de bortézomib sur 6 mois est observée. Encore une fois, de par la méthode pour calculer les coûts et l'organisation de la production, ce chiffre est difficilement comparable aux nôtres. Par la suite, il pourra être intéressant de réaliser une étude pharmaco-économique en prenant en compte en plus du coût de la matière première (principe actif) les autres frais liés aux personnels et aux matériels. En effet, le personnel mobilisé pour la réattribution d'une préparation est moindre par rapport au coût de production d'une chimiothérapie. Le prix des consommables utilisés en routine tel que les poches de NaCl, Glucose 5% ; seringues et diffuseurs pourront être également pris en compte pour affiner l'étude pharmaco-économique.

Cependant, nous n'avons, pour le moment, pas noté de gains de temps sur le délai de mise à disposition des préparations. En effet, la diminution des délais d'attente des patients était l'un des objectifs de notre étude. Actuellement, la standardisation de cinq DCI est réalisée dans notre établissement. Le développement de nouvelles DS ainsi que la mise en place des préparations hospitalières permettront de constater d'avantage ce gain de temps par les patients et les équipes soignantes comme l'illustre l'exemple l'Institut Paoli Calmette de Marseille. En effet, cet établissement obtient un délai de mise à disposition d'une DS préparée à l'avance de 21 minutes et un délai global (DS et préparation nominative) de 45 minutes (30). Cependant, la manière de travailler est différente au niveau réglementaire les préparations de chimiothérapies en DS se rapprochent plus des préparations hospitalières. Elles sont donc réalisées en avance en petites séries. En effet, ce délai comprend la validation par le pharmacien, l'attribution de la préparation standard avec apposition d'une étiquette patient nominative par le préparateur et le contrôle finale. Au CHU Sud de la Réunion nous sommes dans ce cas de figure uniquement pour les préparations que nous réattribuons à un autre patient si la préparation n'a pas été administrée au patient initial. Par ailleurs la standardisation des doses concerne dix DCI à l'Institut Paoli Calmette et pour le moment seulement cinq DCI au CHU Sud de la Réunion. De plus, dans notre établissement les préparations anticipées sont déjà ancrées dans les habitudes

du service et c'est principalement elles qui contribuent à l'amélioration des délais de mise à dispositions des chimiothérapies (9).

Par la suite, afin d'évaluer les bénéfices de ce nouveau concept, une enquête de satisfaction auprès des prescripteurs, IDE des HDJ et également auprès des PPH sera réalisée. L'objectif sera d'évaluer ce concept, de répondre à l'objectif d'amélioration des conditions de travail des équipes et ainsi de proposer des axes d'amélioration. Par ailleurs, toujours dans un objectif d'amélioration de la qualité dans une unité certifiée ISO 9001, la réalisation d'une analyse de risque *a posteriori* sera utile pour identifier les défaillances non encore identifiées.

## CONCLUSION

L'augmentation de l'activité de l'unité (+ 45% entre 2019 et aujourd'hui à effectif constant), et la recherche de l'amélioration de la qualité de l'offre de soin, poussent l'unité à se réorganiser en permanence et à trouver des leviers pour optimiser et sécuriser la production. La mise en place d'un circuit de doses standardisées apparaît comme une des solutions pour répondre à ce surcroît d'activités tout en maintenant un niveau de sécurité satisfaisant pour le patient. Ce travail, a permis, d'identifier les points critiques du projet, de démontrer sa faisabilité et également de mettre en œuvre le circuit au sein du CHU de Saint Pierre.

L'enquête diffusée auprès des hôpitaux de France a montré que la mise en place des doses standards est une pratique répandue qui s'inscrit dans une évolution naturelle et rationnelle des projets de l'unité. Son initiation a pu être entreprise après avoir réalisé une étude de faisabilité en établissant une analyse des risques afin d'identifier des actions de maîtrise en prévention du lancement de la nouvelle activité. Cette analyse a permis de sélectionner les molécules éligibles à la standardisation des doses. Pour cela, nous avons établi un classement des molécules susceptibles d'être éligibles avec l'attribution d'un score prenant en compte plusieurs critères : la fréquence minimale de fabrication, la stabilité physico-chimique des molécules, les molécules les plus retournées à la pharmacie ainsi que la couverture de dose. Par ailleurs, l'arrivée du module spécifique « doses standards » avec la version 6 du logiciel Chimio® a été une étape clé pour la mise en place et pour sécuriser la production et la dispensation des chimiothérapies.

Les bénéfices de la standardisation sont démontrés à l'aide des résultats des indicateurs de suivi que nous avons mis en place. On peut juger que l'adhésion au projet des prescripteurs et des équipes IDE est excellente. L'un des autres objectifs à notre étude est un objectif pharmaco économique. En effet, la réattribution des chimiothérapies non administrées a entraîné une économie financière de 45 789 euros sur les deux mois et demi de l'étude. Ces résultats sont donc très encourageant et justifient pleinement la mise en place de ce projet.

Cependant, nous n'avons pas pu monter pour le moment une amélioration des délais de mise à disposition des chimiothérapies pour les patients. Cette expérience demande un peu plus de recul et nécessite d'élargir le panel des DCI éligibles à la standardisation. Cela permettra d'augmenter les chances de réattribuer une préparation non administrée et donc de fluidifier le circuit.

Le circuit actuellement mis en place maintient la réalisation de préparations magistrales. En effet, chaque préparation est réalisée pour un patient déterminé. Une évolution possible, est la réalisation de préparations hospitalières, c'est à dire des préparations en doses standards préparées en petites séries à l'avance. Elles seront préparées, indépendamment de toute prescription et non étiquetées pour un patient donné. Ce stock serait conservé à la pharmacie jusqu'à sa délivrance, lors d'une prochaine prescription correspondante. Selon les exigences des BPP, les préparations hospitalières répondent à des contrôles analytiques et de stérilités supplémentaires (6). C'est dans ce contexte que notre analyse de risque nous a conduits à la réalisation d'un essai de stérilité dans le but de valider le stockage des chimiothérapies pendant quatorze jours à la pharmacie. Cette condition est validée, la prochaine étape est la mise au point d'une méthode de dosage permettant de réaliser un contrôle de teneur.

A l'issu de ce travail l'objectif est l'extension de la standardisation des doses à d'autres molécules ainsi que la mise en place des préparations hospitalières afin de continuer à fluidifier l'activité et de réduire le temps d'attente du patient.

## ANNEXES

### Annexe 1 : Questionnaire Google Forms diffusé aux différents établissements de santé de France

**Etat des lieux de la standardisation des doses au sein des unités de pharmacotechnie en France**

Je réalise cette enquête auprès de vous pour dresser un état des lieux de la standardisation des doses dans les unités de pharmacotechnie en France. La participation prend quelques minutes et s'effectue dans la confidentialité de votre travail de tous jours.

---

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

(Une seule réponse possible)

Public (universitaire)

Public Centre hospitalier

Privé

Centre de soins court de soins

**2. Pouvés-vous préciser votre adresse mail, ou un tel/cel/cab/courriel de votre établissement ?**

\_\_\_\_\_

**3. Quel est le nom de votre établissement ?**

\_\_\_\_\_

**4. Combien de préparations de chimiothérapie (selon votre choix) vous préparent-ils ?**

(Une seule réponse possible)

de 0000 à 10 000

de 10 000 à 15 000

de 15 000 à 20 000

de 20 000 à 25 000

de 25 000 à 30 000

+ à 40 000

**5. Quelle est la proportion de préparation de produits ?**

(Une seule réponse possible)

0%

de 0 à 25%

de 25 à 50%

de 50 à 75%

+ à 75%

**6. Quelle est la proportion de préparation d'antibiotiques ?**

(Une seule réponse possible)

0%

de 0 à 25%

de 25 à 50%

de 50 à 75%

+ à 75%



2. Quel est la proportion de préparation d'écologie ? \*

Une seule réponse possible.

- 0%
- de 0 à 25%
- de 25 à 50%
- de 50 à 75%
- > 75%

6. Utilisez-vous le logiciel Chem3D ? \*

Une seule réponse possible.

- Oui - Passer à la question 11
- Non - Passer à la question 11

Logiciel Chem3D

9. Quelle version utilisez-vous ?

\_\_\_\_\_

10. Utilisez-vous le module de données standardisées du logiciel ? \*

Une seule réponse possible.

- Oui - Passer à la question 17
- Non - Passer à la question 17

Logiciel Avulpecola 3D

11. Utilisez-vous le logiciel Avulpecola 3D ? \*

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non - Passer à la question 14

Logiciel Avulpecola 3D

12. Quelle version utilisez-vous ?

\_\_\_\_\_

13. Utilisez-vous le module de données standardisées du logiciel ? \*

Une seule réponse possible.

- Oui - Passer à la question 17
- Non - Passer à la question 17

Autre logiciel

14. Quel logiciel utilisez-vous ? \*

\_\_\_\_\_

15. Quelle version utilisez-vous ?

\_\_\_\_\_

16. Utilisez-vous le module de données standardisées ? \*

Une seule réponse possible.

- Oui - Passer à la question 17
- Non - Passer à la question 17

### Préparation antigène

17. Réalisez-vous des préparations antigènes ? \*

Une seule réponse possible

- Oui - Passer à la question 18
- Non

### Préparation antigène

18. Sous quel statut sont-elles réalisées ? \*

Une seule réponse possible

- Préparation hospitalière
- Préparation industrielle

### Données standardisées

19. Utilisez-vous la standardisation des doses ? \*

Une seule réponse possible

- Oui - Passer à la question 20
- Non

### Standardisation des doses

20. Combien de DCI sont concernées ? \*

Une seule réponse possible

- 01
- entre 1 et 10
- >10

21. Réalisez-vous un schéma thérapeutique ? \*

Une seule réponse possible

- Oui
- Non

21. Quel(s) sort de dose utilisez-vous ? \*

Une seule réponse possible

- 01s
- 10s
- Autre: \_\_\_\_\_

22. Réalisez-vous un contrôle analytique ? \*

Une seule réponse possible

- Oui - Passer à la question 23
- Non

### Contrôle analytique

23. Le contrôle est-il statistique ou post-statistique ? \*

Une seule réponse possible

- Statistique
- Post-statistique

24. Réalisez-vous un contrôle de stabilité ? \*

Une seule réponse possible

- Oui
- Non

Annexe 2 : Diaporama présenté aux hématologues et aux oncologues

**CHU**

## Mise en place des doses standardisées de chimiothérapies

Service Hématologie  
Unité de pharmacocinétique - CHU de Nancy  
Mars 2022

### Contexte

actuellement dans notre centre :

- Doses de chimiothérapies calculées en fonction de la M<sub>2</sub>/année de patient
- 17% des préparations des hôpitaux de jour sont prescrites en **entière** (sans arrondi)
- En 2022 : 400 préparations consommées → 130 000 euros

Augmentation de l'activité de préparation des chimiothérapies (+45% entre 2019 et aujourd'hui à effectif constant)  
→ besoin d'optimiser du temps d'attente des patients

**Doses standardisées**

### Objectifs

- Optimiser la préparation de chimiothérapies
- Assurer les doses de soins à disposition pour les patients notamment avec les hôpitaux de jour
- Minimiser le type de production et le gaspillage patient dans un contexte de contraintes de travail et de RCO des patients

**Aspect pharmaco-économique**

- Faciliter la répartition des consommations à la suite patient et la planification de son administration

### Définition du « dose banding »

- Mettre des intervalles de doses (N, N±) contre sur une dose standardisée
- Préparation à l'avance par lot de doses standard

### Comment déterminer les doses arrondies ?

- Relever et trier les doses prescrites sur une période définie par l'activité
- Analyse de la fréquence de prescription de chaque dose
- Détermination des arrondis acceptables

### Exemple de l'oxaliplatine

Requête de doses

Dose	Nombre	Proportion	Proportion cumulée	Proportion cumulée relative
100	100	100%	100%	100%
110	100	100%	200%	100%
120	100	100%	300%	100%
130	100	100%	400%	100%
140	100	100%	500%	100%
150	100	100%	600%	100%
160	100	100%	700%	100%
170	100	100%	800%	100%
180	100	100%	900%	100%
190	100	100%	1000%	100%

100% de prescriptions réparties par dose

### Exemple du bortézomib

Requête de doses

Dose	Nombre	Proportion	Proportion cumulée	Proportion cumulée relative
1	100	100%	100%	100%
2	100	100%	200%	100%
3	100	100%	300%	100%
4	100	100%	400%	100%
5	100	100%	500%	100%
6	100	100%	600%	100%
7	100	100%	700%	100%
8	100	100%	800%	100%
9	100	100%	900%	100%
10	100	100%	1000%	100%

100% de prescriptions réparties par dose

### Les bons candidats à la standardisation des doses

Critères de sélection d'une molécule à la standardisation :

- Stabilité pharmacologique
- Fréquence de prescription suffisante
- 1 DCI à 3 ou 4 doses standard exactes
- 100% de la DCI 1 ou 2 doses à l'avance
- Autres critères ?

Exemples : Doxorubicine, Paclitaxel, 5-Fluorouracile, mais aussi les anticancéreux

## Etat des lieux de la standardisation des doses en France

**Enquête réalisée auprès des titulaires de pharmacie titulaires en France**

→ 82 réponses

4 000 de ventes de médicaments remboursés

INRS des Médicaments, Service des médicaments de l'ON  
Médicaments de l'ON à l'ONCocarde par le ON

## Résultats du questionnaire

**Standardisation des doses (titulaires titulaires)**

- Au CHU de Metz-Thionville : 20 000 à 30 000 préparations par an, 90 maximum d'écart de dose
- Au Centre Social Lambert à Lille : 10% d'écart de dose tolérés
- Au CHU de Nancy : 20 000 préparations par an, 50% de ON depuis 2011 2% maximum d'écart de dose
- à l'Institut Curie : Plus de 40 000 préparations par an, écart 2% et 10% voir plus pour les antitoxiques

## Organisation

- Changement de service du logiciel CHORUS<sup>®</sup> vers le service B
- Service permettant directement la prescription en dose standardisée
- Déclaration de l'étape de dispensation
- Identification du processus de fabrication
- Passage de tout le processus réglementaire à celui de fabrication en site pharmaceutique autorisé
- Groupes de travail pluridisciplinaires pour définir le circuit des doses standardisées

Annexe 3 : Nouveau support de retour des chimiothérapies non administrées

 <p>CHU CENTRE HOSPITALIER GMR - Pharmacie</p>	<p>POLE PHARMACIE - PUI SUD - UF PHARMACOTECHNIE</p> <p><b>TRACABILITÉ DE RETOUR DE CHIMIOTHÉRAPIE NON ADMINISTRÉE</b></p>	<p>UF 4012 Code : R1-EH-14 version n°3</p>
<p><b>TABLEAU A COMPLÉTER OBLIGATOIREMENT PAR L'IDE</b></p> <p><b>POUR CHAQUE RETOUR DE CHIMIOTHÉRAPIES NON ADMINISTRÉES</b></p> <p>(cette fiche de traçabilité est remise à l'agent de pharmacotechnie en même temps que la préparation retournée)</p>		
<p>Nom, prénom, DDN du patient / Etiquette patient</p>	<p>_____</p>	
<p>Service concerné</p>	<p> <input type="checkbox"/> 8290 Onco HC    <input type="checkbox"/> 8248 Hémato HC    <input type="checkbox"/> 8241 Hémato UPPA    <input type="checkbox"/> 8255 Hémato SI  <input type="checkbox"/> 8252 Hémato 3 HC    <input type="checkbox"/> 8293 Hémato Séance    <input type="checkbox"/> 8254 Onco Séance    <input type="checkbox"/> 8311 UMA  <input type="checkbox"/> autre (préciser) : _____         </p>	
<p>D.C.I et dose de la chimiothérapie indiquée sur l'étiquette</p>	<p>DCI : _____</p>	<p>Dose : _____</p>
<p>Modalités de conservation indiquées sur l'étiquette ?</p>	<p> <input type="checkbox"/> à l'abri de la lumière  <input type="checkbox"/> non précisé = à la lumière ambiante         </p>	<p> <input type="checkbox"/> à T° ambiante  <input type="checkbox"/> à +2° +8°C         </p>
<p><b>Les conditions de conservation indiquées sur l'étiquette correspondent aux conditions réelles de conservation dans le service avant retour vers l'unité de pharmacotechnie ?</b></p> <p> <input type="checkbox"/> OUI, la conservation est conforme      <input type="checkbox"/> NON, la conservation n'est pas conforme         </p>		
<p>Nom, prénom et signature de l'IDE</p>	<p>Monsieur/Madame _____ atteste de l'exactitude des informations renseignées ci-dessus.</p> <p>Date et signature</p>	

Toute reproduction est interdite sans l'accord écrit préalable du responsable d'UF  
Version validée le 02/06/2023, par le docteur Florent DRAPEAU

## BIBLIOGRAPHIE

1. Les données sur les cancers - Expertises et publications. [Internet]. [cité 25 oct 2023]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers>
2. Circulaire DGS/DH/AFS n° 98-213 du 24 mars 1998 relative à l'organisation des soins en oncologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés - APHP DAJDP. [Internet]. [cité 17 déc 2023]. Disponible sur : <https://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/circulaire-dgsdhafs-n-98-213-du-24-mars-1998-relative-a-lorganisation-des-soins-en-cancerologie-dans-les-etablissements-dhospitalisation-publics-et-prives/>
3. Le Plan cancer 2014-2019 - Les Plans cancer. [Internet]. [cité 17 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/Les-Plans-cancer/Le-Plan-cancer-2014-2019>
4. La stratégie en action - La stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030. [Internet]. [cité 18 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/La-strategie-decennale-de-lutte-contre-les-cancers-2021-2030/La-strategie-en-action>
5. Circulaire DHOS/SDO/2005/101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en oncologie. [Internet]. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <https://sfap.org/document/circulaire-dhossdo2005101-du-22-fevrier-2005-relative-l-organisation-des-soins-en>
6. ANSM. Bonnes pratiques de préparation. [Internet]. [cité 23 mai 2023] Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-preparation>
7. Certification ISO 9001 - Norme Iso 9001. 2010. [Internet] [cité 22 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.france-certification.com/les-certifications/iso-9001/>
8. Scotté F, Oudard S, Aboudagga H, Elaidi R, Bonan B. A practical approach to improve safety and management in chemotherapy units based on the PROCHE - programme for optimisation of the chemotherapy network monitoring program. Eur J Cancer. févr 2013;49(3):541-4.

9. Jousse L. Anticipation des préparations des chimiothérapies de l'hôpital de jour d'oncohématologie du GHSR : Etude de faisabilité, mise en place de l'organisation et évaluation de son impact sur la prise en charge des patients. Thèse de docteur en pharmacie. Université de Reims. 2019
10. Panorama des cancers en France - Edition 2022. [Internet]. [cité 21 déc 2023]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-Edition-2022>
11. Debreuve-Theresette A, Jovenin N, Stona AC, Kraïem-Leleu M, Burde F, Parent D, et al. Programme d'évaluation de l'administration des chimiothérapies en hôpital de jour en Champagne-Ardenne (PEACH) : satisfaction et délais d'attente des patients. Rev Epidémiologie Santé Publique. déc 2015;63(6):381-6
12. Lerebours F, Saltel P, Béthune - Volters A, Nallet G, Bourdat P, et al. Satisfaction des patientes traitées par chimiothérapie en hôpital de jour pour un cancer du sein : résultats de l'enquête TemporELLES. Bulletin du Cancer. Avr 2015
13. Kallen MA, Terrell JA, Lewis-Patterson P, Hwang JP. Improving Wait Time for Chemotherapy in an Outpatient Clinic at a Comprehensive Cancer Center. J Oncol Pract. janv 2012;8(1):e1-7.
14. Carvalho M, Helvig A, Calmettes IP, Noirez V, de Mercy H, Madelaine I, et al. Recommandations S.F.P.O. Adaptations des ressources liées à la pharmacie oncologique, 2019
15. Drapeau F, Claustre G, Gaimard S, Rossard C. Préparation des traitements anticancéreux injectables au sein d'une unité de pharmacotechnie : quels leviers disponibles pour optimiser et sécuriser la production ? Bulletin du Cancer. mars 2023;110(3):301-7.
16. Pinkel D. The use of body surface area as a criterion of drug dosage in cancer chemotherapy. Cancer Res. août 1958;18(7):853-6.
17. Freireich EJ, Gehan EA, Rall DP, et al. Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey and man. Cancer Chemother Rep 1966;50:219-244.

18. Smorenburg CH, Sparreboom A, Bontenbal M, Stoter G, Nooter K, Verweij J. Randomized cross-over evaluation of body-surface area-based dosing versus flat-fixed dosing of paclitaxel. *J Clin Oncol*. 15 janv 2003;21(2):197-202.
19. Bulletin du CRIM N°105 Janvier Février 2003 : concept de surface corporelle historique et pertinence dans l'adaptation posologique. [Internet]. [cité 22 août 2023]. Disponible sur: <https://www.adiph.org/ressources/documents-de-travail/politique-de-sante/bulletin-du-crim-n-105-janvier-fevrier-2003-concept-de-surface-corporelle-historique-et-pertinence-dans-l-adaptatio-posologique>
20. Kaetner SA, Sewell GJ. Chemotherapy dosing. Part II: alternative approaches and future prospects *Clin Oncol* 2007; 19 : 99-107
21. Chatelut E, White-Koning ML, Mathijssen RH, Puisset F, Baker SD, Sparreboom A. Dose banding as an alternative to body surface area-based dosing of chemotherapeutic agents. *Br J Cancer*. 25 sept 2012;107(7):1100-6.
22. Gurney HP, Ackland S, GebSKI V, Farrell G. Factors affecting epirubicin pharmacokinetics and toxicity: evidence against using body-surface area for dose calculation. *JCO*. juill 1998;16(7):2299-304.
23. Mathijssen RHJ, de Jong FA, Loos WJ, van der Bol JM, Verweij J, Sparreboom A. Flat-Fixed Dosing Versus Body Surface Area-Based Dosing of Anticancer Drugs in Adults: Does It Make a Difference? *The Oncologist*. 1 août 2007;12(8):913-23.
24. Wynne C, Harvey V, Schwabe C, Waaka D, McIntyre C, Bittner B. Comparison of Subcutaneous and Intravenous Administration of Trastuzumab: A Phase I/Ib Trial in Healthy Male Volunteers and Patients With HER2-Positive Breast Cancer. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2013;53(2):192-201.
25. Baker JP, Jones SE. Rationalisation of chemotherapy services in the university hospital Birmingham NHS Trust *J Oncol Pharm Pract* 1998; 4: 10-14
26. Plumridge RJ, Sewell GJ. Dose-banding of cytotoxic drugs: a new concept in cancer chemotherapy. *Am J Health Syst Pharm*. 15 sept 2001;58(18):1760-4.
27. Jenkins P., Wallis R. Dose-rounding of adjuvant chemotherapy for breast cancer: an audit of toxicity. *Journal of Oncology Pharmacy Practice* (2010) 16 : 251-255



28. Andrew G. How to implement Dose banding og Chemotherapy. 2008. [Internet]. [cité 21 déc 2023]. Disponible sur:  
<https://www.yumpu.com/en/document/read/37937817/supporting-document-bopa>
29. Loison G. Mise en place des doses standards de chimiothérapies au centre hospitalier du Mans. Thèse de docteur en pharmacie. Université d'Angers.2013
30. Garcia M. Standardisation des doses de chimiothérapie: mise en application à l'institut Paoli-Calmettes, centre de lutte contre le cancer de Marseille. Thèse de docteur en pharmacie. Université de Marseille. 2019.
31. Khevin IG. Standardisation des doses d'anticancéreux injectables : analyse de risques et mise en application au sein d'un centre de lutte contre le cancer (Institut Curie). Thèse de docteur en pharmacie Université de Paris. 2022.
32. Asghari S. An urge to implement dose-banding at Karolinska University Hospital: A systematic review. Uppsala University. 2021
33. Pouliquen AL, Escalup L, Jourdan N, Cottu P, Faure P, Madelaine-Chambrin I. Dose standardisation of anticancer drugs. *Int J Clin Pharm.* avr 2011;33(2):221-8.
34. Callanquin M. La standardisation des doses : une méthode pour optimiser la préparation des anticancéreux au Centre Hospitalier de Versailles. Thèse de docteur en pharmacie. Université de Paris Descartes. 2015.
35. Faure S. Les préparations hospitalières de médicaments anticancéreux à doses standardisées (concept de « Dose-Banding ») : une nouvelle technique de fabrication au CHR de Metz-Thionville. Thèse de docteur en Pharmacie. Université de Lorraine. 2010.
36. Humbert M. Automatisation de la production anticipée de doses standardisées d'anticancéreux au CHR de Metz-Thionville : Etude pilote sur les diffuseurs de fluorouracile et les poches d'oxaliplatine et comparaison de deux pompes semi-automatique. Thèse de docteur en pharmacie. Université de Lorraine 2016.
37. Field K, Zelenko A, Kosmider S, Court K, Ng LL, Hibbert M, et al. Dose rounding of chemotherapy in colorectal cancer: an analysis of clinician attitudes and the potential impact on treatment costs. *Asia Pac J Clin Oncol.* sept 2010;6(3):203-9.

38. Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance. [Internet]. [cité 7 juin 2023]. Disponible sur:  
[https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000044628485](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044628485)
39. Sewell GJ. The Clinical Impact of Dose-Banding. GERPAC 2010. [Internet]. [cité 21 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/the-clinical-impact-of-dose-banding>
40. Desmaris RP, Bermudez E, Annereau M, Lemare F, Slimano F. Organization of chemotherapeutic preparations in advance: Do we save or waste money? *J Oncol Pharm Pract.* oct 2021;27(7):1699-703.
41. Moine M, Hachon L, Sankhare D, Ade A, Madelaine I, Jourdan N. Préparations hospitalières d'anticancéreux : mise en place et évaluation d'un circuit. *Annales Pharmaceutiques Françaises.* 1 juill 2018;76(4):306-20.
42. Albert-Marí A, Valero-García S, Fornés-Ferrer V, Poveda-Andrés JL. Exploratory analysis for the implementation of antineoplastic logarithmic dose banding. *Int J Clin Pharm.* oct 2018;40(5):1281-91.
43. Fahrenbruch R, Kintzel P, Bott AM, Gilmore S, Markham R. Dose Rounding of Biologic and Cytotoxic Anticancer Agents: A Position Statement of the Hematology/Oncology Pharmacy Association. *JOP.* mars 2018;14(3):e130-6.
44. Fahey OG, Koth SM, Bergsbaken JJ, Jones HA, Trapskin PJ. Automated parenteral chemotherapy dose-banding to improve patient safety and decrease drug costs. *J Oncol Pharm Pract.* mars 2020;26(2):345-50.
45. Stabilis 4.0. [Internet]. [cité 6 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.stabilis.org/>
46. M. Humbert, A-S. Lang, A. Camut, V. Noirez. Dose banding en unité centralisée de préparation des cytotoxiques : proposition d'outils d'aide à la mise en place. GERPAC 2016. [Internet]. [cité 25 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/dose-banding-en-unite-centralisee-de-preparation-des-cytotoxiques-proposition-d-outils-d-aide-a-la-mise-en-place>
47. Boyer P, Goiffon E, Occhipinti S, Chevrier R. Mise en place de la standardisation de poches de Nivolumab. GERPAC 2020. [Internet]. [cité 25 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/mise-en-place-de-la-standardisation-de-poches-de-nivolumab>.

48. Beaney A. Quality Assurance of Aseptic Preparation Service. Royal Pharmaceutical Society. [Internet]. [cité 30 août 2023]. Disponible sur: <https://www.rpharms.com/recognition/setting-professional-standards/quality-assurance-of-aseptic-preparation-services>
49. Barbin L., Senhaji S., Bouchoud L. Bonnabry P. Validation d'un conditionnement primaire de poches prêtes à emploi pour l'administration d'anticancéreux : stabilité microbiologique et intégrité physique. GERPAC 2020. [Internet]. [cité 23 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/validation-d-un-conditionnement-primaire-de-poches-pret-es-a-emploi-pour-l-administration-d-anticancereux-stabilite-microbiologique-et-integrite-physique>
50. Loboda C. Standardisation des doses d'anticancéreux : enquête européenne et extension du concept aux services d'Hépatogastroentérologie, de Pneumologie et de Neurologie du CHU de Nancy. Thèse de docteur en Pharmacie. Université de Lorraine. 2014
51. Haute Autorité de Santé. Mettre en oeuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé. [Internet]. [cité 8 sept 2023] Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1239410/fr/mettre-en-oeuvre-la-gestion-des-risques-associes-aux-soins-en-etablissement-de-sante](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1239410/fr/mettre-en-oeuvre-la-gestion-des-risques-associes-aux-soins-en-etablissement-de-sante)
52. D'huart E., Vigneron J., Lider L., Demoré B. Etude de stabilité physicochimique de solutions d'étoposide diluées en poches polyoléfine à des concentrations comprises entre 0,38 et 1,75 mg/mL. Hopipharm 2018. [Internet]. [cité 8 sept 2023]. Disponible sur <http://eposters.hopipharm.cyim.com/mediatheque/media.aspx?mediaId=44415&channel=44390>
53. Bibliographie - 4024 - Stabilis 4.0. [Internet] [cité 25 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.stabilis.org/Bibliographie.php?IdBiblio=%204024>
54. Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé. 11e Édition de la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) - Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé - EDQM. [Internet]. [cité 14 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph.-eur.-11th-edition>.
55. Loison G. Mise en place des doses standards de chimiothérapies au centre hospitalier du Mans. Thèse de doctorat en pharmacie. Université d'Angers. 2013.

56. Hamelin C., Dozias G., Larhantec G., Cogulet V. Etude préliminaire à une étude de stabilité microbiologique : test d'intégrité microbiologique de nos seringues en polypropylène après manipulation. GERPAC 2021. [Internet]. [cité 14 déc 2023] Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/etude-preliminaire-a-une-etude-de-stabilite-microbiologique-test-d-integrite-microbiologique-de-nos-seringues-en-polypropylene-apres-manipulation>
57. Courtial J. Standardisation des doses de chimiothérapie anticancéreuse en cancérologie des voies aérodigestives supérieures au Centre Oscar Lambret. Thèse de docteur en pharmacie. Université de Lille 2. 2016.
58. Kaestner S, Sewell G. Pharmaco-economic aspects of dose-banding. Hosp. Pharm. Eur. [Internet]. [cité 1 déc 2023] Disponible sur : <https://hospitalpharmacyeurope.com/news/editors-pick/pharmaco-economic-aspects-of-dose-banding/>
59. F. Meunier F, Faye K, Ménard. M, Cobzaru O. Optimisation en URC par anticipation et impact pharmaco-économique : exemple d'une molécule onéreuse. SFPO 2015. [Internet]. [cité 5 février 2024] Disponible sur : <https://sfpo.com/wp-content/uploads/2015/10/posters/poster-58.pdf>

## FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : HEYBERGER      Prénom : Mathilde

Née le 18/09/1995 à Colmar

### ÉTUDE DE FAISABILITÉ ET MISE EN PLACE DES DOSES STANDARDISÉES AU SEIN DE L'UNITÉ DE RECONSTITUTION DES CHIMIOTHÉRAPIES DU CHU DE LA RÉUNION- SITE DE SAINT - PIERRE

Soutenu le 1<sup>er</sup> février 2024 à la faculté de Pharmacie de Strasbourg

N° d'ordre :

#### RÉSUMÉ :

Le concept anglo-saxon du Dose - banding consiste à arrondir les doses calculées de médicaments cytotoxiques intraveineux au-dessus ou en dessous de la dose prescrite pour obtenir une dose standard prédéterminée. L'objectif de notre étude est de mettre en place le circuit des doses standardisées et ainsi d'optimiser la préparation des chimiothérapies afin d'améliorer les délais de mise à disposition pour les patients. Après avoir étudié la faisabilité de notre étude, la standardisation des doses est débutée pour cinq types préparations : les diffuseurs et bolus de fluorouracile, l'oxaliplatine, le paclitaxel et le bortézomib. Le bilan de cette étude est positif et l'adhésion des prescripteurs excellentes. Actuellement 19 % de la production total du CHU Sud de la Réunion est standardisée. Cela nous encourage à poursuivre ce travail en étendant le projet à d'autres molécules. L'une des perspectives envisagées est de mettre en place les préparations hospitalières pour continuer à fluidifier la production et réduire le temps d'attente patient.

#### ABSTRACT:

The Anglo-Saxon concept of dose - banding consists in rounding calculated doses of intravenous cytotoxic drugs above or below the prescribed dose to obtain a predetermined standard dose. The objective of our study is to set up a standardized dose circuit and thus optimize the preparation of chemotherapies in order to improve provision of chemotherapy for patients. After studying the feasibility of our study, we began standardizing doses for five molecules: fluorouracil diffusers and boluses, oxaliplatin, paclitaxel and bortezomib. The results of this study have been positive, and medical approvals have been excellent. Currently 19 % of the total production of CHU Sud de la Réunion is standardized. This encourages us to continue this work by extending the project to other molecules. One of the prospects envisaged is the introduction of hospital preparations to further streamline production and reduce patient waiting times.

#### MOTS-CLÉS

PHARMACOTÉCHNE- DOSES STANDARDISÉES- OPTIMISATION-  
ANTICANCÉREUX- ANALYSE DE RISQUE

Directeur de Thèse : Docteur Florent DRAPEAU