

Faculté de Pharmacie

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le vendredi 10 juin 2022

Par

Khevin Itoua-Gassaye

Né le 3 septembre 1995 à Agen

**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 dirigée par Mme le Dr Laurence Escalup

Examineurs :

M. le Pr Nicolas Picard, PU-PH, Laboratoire de
Pharmacogénétique, CHU de Limoges

Président du jury

Mme le Pr Sylvie Crauste-Manciet, PU-PH, Unité de
Pharmacotechnie, CHU de Bordeaux

Juge

Mme le Dr Laurence Escalup, Praticien des CLCC,
Institut Curie, Paris

Directrice de thèse, juge

Mme le Dr Gaëlle Maillan, PH, Unité de
Pharmacotechnie, CHU de Limoges

Codirectrice de thèse, juge

M. le Dr Mallory Friou, Praticien des CLCC, Institut
Curie, Saint-Cloud

Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le vendredi 10 juin 2022

Par Khevin Itoua-Gassaye

Né le 3 septembre 1995 à Agen

**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 dirigée par Mme le Dr Laurence Escalup

Examineurs :

M. le Pr Nicolas Picard, PU-PH, Laboratoire de
Pharmacogénétique, CHU de Limoges

Président du jury

Mme le Pr Sylvie Crauste-Manciet, PU-PH, Unité de
Pharmacotechnie, CHU de Bordeaux

Juge

Mme le Dr Laurence Escalup, Praticien des CLCC,
Institut Curie, Paris

Directrice de thèse, juge

Mme le Dr Gaëlle Maillan, PH, Unité de
Pharmacotechnie, CHU de Limoges

Codirectrice de thèse, juge

M. le Dr Mallory Friou, Praticien des CLCC, Institut
Curie, Saint-Cloud

Juge



Liste des enseignants

Le 1^{er} septembre 2021

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. CARDOT Philippe	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIERE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques

Mme VIANA Marylène Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier (*) Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme. CHAUZEIX Jasmine Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. JOST Jérémie Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

M. BASLY Jean-Philippe (*) Chimie analytique et bromatologie

Mme BEAUBRUN-GIRY Karine Pharmacie galénique

Mme BÉGAUD Gaëlle Chimie analytique et bromatologie

M. BILLET Fabrice Physiologie

M. CALLISTE Claude Biophysique et mathématiques

M. CHEMIN Guillaume Biochimie et biologie moléculaire

Mme CLÉDAT Dominique Chimie analytique et bromatologie

M. COMBY Francis Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme COOK-MOREAU Jeanne Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DELEBASSÉE Sylvie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DEMIOT Claire-Elise (*) Pharmacologie

M. FABRE Gabin Biophysique et mathématiques

M. FROISSARD Didier Botanique et cryptogamie

Mme JAMBUT Anne-Catherine (*) Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. LABROUSSE Pascal (*) Botanique et cryptogamie

Mme LAVERDET Betty Pharmacie galénique

M. LAWSON Roland	Pharmacologie
M. LÉGER David	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MARRE-FOURNIER Françoise	Biochimie et biologie moléculaire
M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
Mme POUGET Christelle (*)	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche

Mme AUDITEAU Émilie Épidémiologie, statistique, santé publique

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew Chargé de cours

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction	16
I. Etat de l'art.....	18
I.1. La gestion des risques en milieu hospitalier	18
I.1.1. Notion de risque	18
I.1.2. Sécurité des patients	19
I.1.3. Aspects réglementaires	19
I.1.4. Maîtrise des risques.....	20
I.1.4.1. Généralités	20
I.1.4.2. Méthodes d'analyse de risques.....	21
I.1.4.2.1. Démarche <i>a priori</i>	21
I.1.4.2.1.1. L'Analyse Prioritaire des Risques (APR)	21
I.1.4.2.1.2. L'Hazard Analysis Critical Control Point (HACCP).....	22
I.1.4.2.1.3. L'Analyse des Modes de Défaillance, de leur Effet et de leur Criticité (AMDEC)	22
I.1.4.2.2. Démarche <i>a posteriori</i>	23
I.1.4.3. Perspectives d'amélioration de la qualité : exemple de la certification ISO 9001	23
I.2. Les traitements du cancer en milieu hospitalier.....	24
I.2.1. Généralités sur l'utilisation des anticancéreux injectables.....	24
I.2.2. Problématiques du circuit des anticancéreux injectables	25
I.2.2.1. Le médicament	25
I.2.2.1.1. Risque chimique	25
I.2.2.1.2. Risque microbiologique	26
I.2.2.1.3. Exigences qualité liées à la préparation des chimiothérapies injectables.....	27
I.2.2.1.3.1. Les locaux : Zones à Atmosphère Contrôlée (ZAC)	27
I.2.2.1.3.2. Les équipements.....	27
I.2.2.1.3.3. Le personnel	28
I.2.2.1.3.4. Matériel & Dispositif Médicaux	28
I.2.2.1.3.5. Les Contrôles.....	28
I.2.2.2. Charge de travail.....	29
I.2.2.3. Délais d'attente	30
I.3. Dose banding /Standardisation des doses	30
I.3.1. Rationnel	30
I.3.1.1. Calcul des doses d'anticancéreux	31
I.3.1.2. Remise en cause de la prescription selon la surface corporelle	32
I.3.1.3. Nouvelles approches dans la détermination des doses	34
I.3.2. Principe du Dose Banding	37
I.3.3. Pertinence	38
I.3.4. Champs d'application du Dose Banding	39
I.3.5. Statut juridique des doses standard.....	39
I.3.6. Etat des lieux sur l'utilisation du Dose Banding.....	40
I.3.6.1. La Grande Bretagne : berceau du Dose Banding	40
I.3.6.2. Exportation du concept à l'internationale	41
I.3.6.3. Le Dose Banding en France.....	42
I.3.7. Avantages et limites du Dose Banding	43

I.3.7.1. Avantages.....	43
I.3.7.2. Limites	44
II. Travaux personnels : analyse de risques et mise en application d'un circuit de doses standard à l'Institut Curie, site de Saint-Cloud	46
II.1. Contexte	46
II.1.1. Description générale.....	46
II.1.1.1. L'Institut Curie	46
II.1.1.2. Le Département Pharmacie	46
II.1.2. Le circuit des anticancéreux injectables.....	48
II.2. Méthode.....	51
II.2.1. Analyse de risques	51
II.2.1.1. Choix de la méthode d'analyse	51
II.2.1.2. Constitution du groupe de travail.....	51
II.2.1.3. Construction du circuit de doses standard.....	51
II.2.1.4. Identification des modes de défaillance potentiels (type, effets, causes)	51
II.2.1.4.1. Criticité brute du risque (ou de l'évènement indésirable).....	52
II.2.1.4.2. Actions et niveau de maîtrise du risque (ou de l'évènement indésirable).....	53
II.2.1.4.3. Criticité résiduelle du risque (ou de l'évènement indésirable).....	54
II.2.2. Standardisation des doses d'anticancéreux injectables	54
II.2.2.1. Enquête sur la connaissance du concept du Dose Danding.....	54
II.2.2.2. Sélection des DCI	55
II.2.2.3. Détermination des doses standard et gammes de doses	55
III. Résultats	56
III.1. Analyse de risques.....	56
III.1.1. Circuit doses standard.....	56
III.1.2. Analyse de risques appliquée à la mise en place du circuit de DS.....	57
III.1.2.1. Etapes du processus.....	57
III.1.2.2. Criticité brute des risques identifiés	58
III.1.2.3. Actions de maîtrise par étape du processus.....	60
III.1.2.4. Criticité résiduelle des risques identifiés.....	62
III.1.2.5. Risques identifiés après lancement de la standardisation	64
III.2. Standardisation des doses d'anticancéreux injectables.....	64
III.2.1. Enquête sur la connaissance du concept du DB.....	64
III.2.2. Analyse de la production annuelle	67
III.2.3. Sélection des DCI, DS et intervalles de dose.....	68
III.2.3.1. Exemple de cytotoxique : Paclitaxel	68
III.2.3.2. Exemple d'anticorps monoclonal : Trastuzumab	71
III.2.3.3. Exemple d'immunoconjugué cytotoxique : Trastuzumab Emtansine (T-DM1)	73
III.2.3.4. Récapitulatif général	76
III.2.3.4.1. DCI retenues	76
III.2.3.4.2. DCI en attente	79
III.2.3.4.3. DCI non retenues	81
III.3. Indicateurs de suivi	82
III.3.1. Imprégnation des DS dans les habitudes de prescription	82
III.3.1.1. Récapitulatif général	82
III.3.1.2. Exemple de cytotoxique : Paclitaxel	83

III.3.1.3. Exemple d'anticorps monoclonal : Trastuzumab	84
III.3.1.4. Exemple d'immunoconjugué cytotoxique : Trastuzumab Emtansine	86
III.3.2. Evolution des retours, réattributions et pertes	88
III.3.2.1. Récapitulatif général	88
III.3.2.2. Exemple de cytotoxique : Paclitaxel	89
III.3.2.1. Exemple d'anticorps monoclonal : Trastuzumab	90
III.3.2.2. Exemple d'immunoconjugué cytotoxique : Trastuzumab Emtansine	91
III.3.3. Influence de la prescription standardisée sur la production quotidienne	91
Discussion	94
Conclusion	98
Références bibliographiques	100
Annexes	106
Serment De Galien	115

Table des illustrations

Figure 1 : Cycle d'amélioration continue appliqué à la gestion des risques, d'après la HAS (14).....	20
Figure 2 : Etapes du circuit des chimiothérapies destinées à une administration IV	25
Figure 3 : Risques liés aux cytotoxiques d'après Hippy-Muller <i>et al.</i> (30).....	26
Figure 4 : Paramètres pouvant jouer sur la dose systémique reçue par le patient, d'après Mathijssen <i>et al.</i> (40)	31
Figure 5 : Exemple de schéma de standardisation de doses, d'après Kaestner & Sewell (56)	37
Figure 6 : Séquence logarithmique de DS proposée par Zavery & Marsh. (33,57)	38
Figure 7 : Circuit général des anticancéreux IV à l'Institut Curie	49
Figure 8 : Matrice de Cb	53
Figure 9 : Matrice de Cr	54
Figure 10 : Modélisation du circuit DS, intégré au circuit général des anticancéreux injectables	56
Figure 11 : Etapes du processus de mise en place de DS.....	57
Figure 12 : Cb par étape du processus.....	58
Figure 13 : Actions de maîtrise par étape du processus	60
Figure 14 : Criticités résiduelles par étapes du processus	62
Figure 15 : Diagramme de Farmer – Criticité résiduelle.....	62
Figure 16 : Risques identifiés après lancement de la standardisation.....	64
Figure 17 : Profil des prescripteurs ayant participé à l'enquête	64
Figure 18 : Type de molécules arrondies lors de la prescription	65
Figure 19 : Connaissance du concept de DB par les médecins du DOM de Saint-Cloud.....	65
Figure 20 : Pourcentage maximal acceptable de différence avec la prescription initiale	66
Figure 21 : Répartition des préparations de l'année 2020 en fonction des services de soins destinataires.....	67
Figure 22 : Répartition des protocoles à base de Paclitaxel, prescrits à Curie Saint-Cloud, en 2020	68
Figure 23 : Répartition des doses de Paclitaxel par spécialité médicale	69
Figure 24 : Répartition des protocoles à base de Trastuzumab, prescrits à Curie Saint-Cloud, en 2020	71
Figure 25 : Répartition des doses de Trastuzumab par spécialité médicale.....	72
Figure 26 : Répartition des doses de T-DM1	74
Figure 27 : Répartition des doses de Paclitaxel avant standardisation	83

Figure 28 : Répartition des doses de Paclitaxel durant la période d'étude	83
Figure 29 : Répartition des doses de Paclitaxel au 6ème mois.....	84
Figure 30 : Répartition des doses de Trastuzumab avant standardisation	84
Figure 31 : Répartition des doses de Trastuzumab durant la période d'étude	85
Figure 32 : Répartition des doses de Trastuzumab au 6ème mois.....	85
Figure 33 : Répartition des doses de T-DM1 avant standardisation.....	86
Figure 34 : Répartition des doses de T-DM1 sur la période d'étude	86
Figure 35 : Répartition des doses de T-DM1 au 6ème mois.....	87
Figure 36 : Evolution des retours mensuels d'anticancéreux non administrés sur un an.....	88
Figure 37 : Evolution des réattributions et pertes mensuelles d'anticancéreux sur un an.....	88
Figure 38 : Evolution des réattributions et pertes mensuelles de Paclitaxel sur un an	89
Figure 39 : Détail des pertes de Paclitaxel, par dosage et par mois.....	89
Figure 40 : Evolution des réattributions et pertes mensuelles de Trastuzumab sur un an.....	90
Figure 41 : Détail des pertes de Trastuzumab, par dosage et par mois	90
Figure 42 : Détail des pertes de T-DM1, par dosage et par mois.....	91
Figure 43 : Répartition de l'activité quotidienne de préparation sur la semaine 12 (2021).....	92
Figure 44 : Répartition de l'activité quotidienne de dispensation sur la semaine 12 (2021)...	92
Figure 45 : Répartition de l'activité quotidienne de préparation sur la semaine 7 (2022).....	93
Figure 46 : Répartition de l'activité quotidienne de dispensation sur la semaine 7 (2022).....	93

Table des tableaux

Tableau 1 : Formules de calcul de la SC d'après Mathijssen <i>et al.</i> (40).....	32
Tableau 2 : Comparaison des résultats obtenus avec les différentes formules de calculs de la SC, d'après Gillian (42)	32
Tableau 3 : Corrélation entre la SC et la pharmacocinétique des anticancéreux, d'après Felici <i>et al.</i> (46).....	33
Tableau 4 : Evaluation d'approches en dose fixe pour une sélection de cytotoxiques, d'après Mathijssen <i>et al.</i> (40)	34
Tableau 5 : Schéma de standardisation de doses : exemple du Cyclophosphamide	37
Tableau 6 : Echelle de fréquence d'apparition des causes	52
Tableau 7 : Echelle de gravité des conséquences (G).....	52
Tableau 8 : Niveau de Criticité brute Cb	53
Tableau 9 : Echelle de Maîtrise du risque (M)	53
Tableau 10 : Niveau de Cr.....	54
Tableau 11 : Etapes du processus comportant des risques de Cb majeure, extrait de notre grille AMDEC.....	59
Tableau 12 : Actions de maîtrise proposées pour les risques de Cb majeure, extrait de notre grille AMDEC.....	61
Tableau 13 : Cr obtenue après application des actions de maîtrise, extrait de notre grille AMDEC	63
Tableau 14 : Nombre de préparations en 2020, par DCI, dont la quantité est supérieure au seuil de 250 préparations	67
Tableau 15 : Caractéristiques de la spécialité de Paclitaxel référencée.....	68
Tableau 16 : Schémas de prescription des principaux protocoles à base de Paclitaxel prescrits à Curie Saint-Cloud, en 2020	69
Tableau 17 : Proposition de standardisation des doses de Paclitaxel.....	70
Tableau 18 : Quantification de la production potentielle de DS de Paclitaxel	70
Tableau 19 : Caractéristiques de la spécialité de Trastuzumab référencée	71
Tableau 20 : Schémas de prescription des principaux protocoles à base de Trastuzumab prescrits à Curie Saint-Cloud, en 2020	72
Tableau 21 : Proposition de standardisation des doses de Trastuzumab	73
Tableau 22 : Quantification de la production potentielle de DS de Trastuzumab	73
Tableau 23 : Caractéristiques de la spécialité de TDM-1 référencée.....	74
Tableau 24 : Proposition de standardisation des doses de T-DM1	75
Tableau 25 : Quantification de la production potentielle de DS de T-DM1	75
Tableau 26 : Taux de prescription en DS sur 6 mois, sur 10 DCI	82

Liste des abréviations

ACm : Anticorps monoclonal
AMDEC : Analyse des modes de défaillances, de leurs effets et de leur criticité
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
APR : Analyse préliminaire des risques
ARS : Agence régionale de santé
ASC/AUC : Aire sous la courbe
ATU : Autorisation temporaire d'utilisation - ATUc : ATU de cohorte - ATUn : ATU nominative
BPP : Bonnes pratiques de préparation
CAQUES : Contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins
Cb : Criticité brute - Cr : Criticité résiduelle
CH : Centre hospitalier - CHU : Centre hospitalo-universitaire - CHR : Centre hospitalier régional
CHOP : Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone
CIVAS : Central intravenous additive services
CL : Clairance
CLCC : Centre de lutte contre le cancer
CMF : Cyclophosphamide, Méthotrexate, Fluorouracile
CMR : Cancérogène mutagène reprotoxique
COMEDIMS : Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles
CSP : Code de la santé publique
DB : Dose banding
DCI : Dénomination commune internationale
DFG : Débit de filtration glomérulaire
DLU : Date limite d'utilisation
DOM : Département d'oncologie médicale
DPD : Dihydropyrimidine déshydrogénase
DS : Dose standard
EIAS : Evènement indésirable associé aux soins
EM : Erreur médicamenteuse
5-FU : 5-Fluorouracile
F : Fréquence
G : Gravité
G5 : Glucose 5%
HACCP : Hazard Analysis Critical Control Point (Système d'analyse des risques et de maîtrise des points critiques)
HAD : Hospitalisation à domicile
HAS : Haute Autorité de Santé
HC : Hospitalisation conventionnelle
HDJ : Hôpital/Hospitalisation de jour
HER : Human epidermal growth factor (facteur de croissance épidermique)
HOPA : Hematology/ Oncology Pharmacy Association (Association des pharmaciens d'hématologie et d'oncologie)
IDE : Infirmier diplômé d'état
IgG : Immunoglobuline G

INCa : Institut national du cancer
ISO : International Organization for Standardization (Organisation Nationale de Normalisation)
IV : Intraveineux (ou injectable)
M : Maîtrise du risque
M0/M6 : 1^{er} mois/6^{ème} mois d'étude
MTI : Médicament de thérapie innovante
NaCl : Chlorure de sodium
NFS : Numération formule sanguine
NHS : National Health Service
PE : Polyéthylène
PK : Pharmacocinétique
PPH : Préparateur en pharmacie hospitalière
Eau PPI : Eau pour préparation injectable
PUI : Pharmacie à usage intérieur
RCP : Résumé des caractéristiques du produit
SC : Surface corporelle
SFPO : Société française de pharmacie oncologique
T2A : Tarification à l'activité
TA : Température ambiante
T-DM1 : Trastusumab emtansine
TMS : Troubles musculosquelettiques
UPA/UPAC : Unité de préparation des anticancéreux
UPCI : Unité de préparation centralisée en isotechnie
ZAC : Zone à atmosphère contrôlée

Introduction

Les cancers représentent une des premières causes de mortalité en France : la première chez l'homme et la deuxième chez la femme après les pathologies cardiovasculaires (1). Entre 2010 et 2018, le nombre de nouveaux cas de cancer s'est accru, notamment en raison du vieillissement de la population, l'âge étant un facteur de risque d'apparition de cancer. A l'inverse, le taux de mortalité lié au cancer diminue sur cette même période. Cette diminution peut s'expliquer par des diagnostics réalisés à des stades précoces, ou par des évolutions thérapeutiques majeures, importantes sur ces dernières décennies (2,3).

La lutte contre le cancer s'inscrit dans une dynamique nationale avec la succession de Plans Cancer, dont le dernier en date adopte une stratégie décennale sur 2021-2030. Ils ont pour objectif d'améliorer l'offre de santé, sur les champs de la prévention primaire et du dépistage ou dans le parcours de soins. La principale ambition des Plans Cancer est de guérir le plus de malades tout en garantissant la qualité et la sécurité de leurs prises en charge (4,5).

L'ensemble de ces éléments a pour conséquence directe une augmentation croissante du nombre de patients hospitalisés pour une prise en charge de leur cancer, avec comme corolaire une hausse du recours aux médicaments anticancéreux. En 2020, plus de 347 000 personnes ont été traitées par chimiothérapie, soit une croissance de plus de 60% par rapport à l'année 2005 (3,6). Cette forte croissance pose un certain nombre d'enjeux au système de santé, aussi bien au niveau de la qualité et de la sécurité de la prise en charge des patients, qu'au niveau économique, avec une augmentation du budget alloué aux anticancéreux de 21,9% dans le secteur public et de 18% dans le secteur privé entre 2019 et 2020 (3).

Durant l'année 2020, 92 % des hospitalisations en rapport avec des chimiothérapies ont été effectuées en ambulatoire, au sein d'unités d'Hospitalisation De Jour (HDJ). Ces structures présentent un certain nombre d'avantages, que ce soit pour le patient ou pour l'établissement de santé. En effet, elles diminuent le temps de présence à l'hôpital, permettant à la fois de diminuer les coûts journaliers engendrés, mais aussi d'optimiser le nombre de patients pris en charge chaque jour (3).

Toutefois, l'une des principales problématiques des unités d'HDJ est le temps d'attente entre l'heure de convocation du patient et le début d'administration de la chimiothérapie. Or, ce temps d'attente, pouvant être très long, a un réel impact sur l'expérience et la satisfaction des patients (7–9), qui est indispensable à l'acceptation et à l'adhésion au traitement.

De plus, la charge de travail générée par la rotation des patients en HDJ est concentrée sur une courte période. Ce qui a pour conséquence une fluctuation de l'activité avec des pics journaliers pouvant augmenter les délais de dispensation des chimiothérapies par les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI). Ces pics d'activité sont également source de stress, à la fois pour le personnel pharmaceutique et pour le personnel soignant, pouvant entraîner des Evénements Indésirables Associés aux Soins (EIAS) évitables, telles que les Erreurs Médicamenteuses (EM).

En réponse à ces problématiques, plusieurs solutions sont adoptées par les établissements de santé afin de fluidifier l'activité et d'optimiser les délais de mise à disposition des anticancéreux injectables :

- La validation médicale anticipée des chimiothérapies, grâce à une prise de contact avec le patient 24 à 48h avant la séance
- La préparation anticipée avant validation médicale
- Le concept du Lean Management, méthodologie visant à éliminer les gaspillages et optimiser l'efficacité de l'unité de préparation (10)
- Le concept du Dose Banding (DB), ou de standardisation de doses,
- L'achat de poches industrielles avec doses standardisées (ex : Gemcitabine du laboratoire SUN)

Ces éléments permettent une anticipation des préparations, selon les conditions de stabilité physicochimique des médicaments, leur coût et les possibilités de réattribution.

Par ailleurs, la centralisation de la préparation des chimiothérapies injectables en Unité de Préparation des Anticancéreux (UPA) est obligatoire depuis 2005 (11). Elle permet d'assurer la protection du manipulateur, de l'environnement et d'améliorer la qualité tout en optimisant les ressources aussi bien matérielles qu'humaines.

Ce cadre législatif assorti d'obligations réglementaires et d'un certain nombre de recommandations émanant de sociétés savantes encouragent les établissements de santé à avoir une démarche d'amélioration permanente de la qualité et de la sécurité des soins (11–13).

Ce travail présente dans une première partie le contexte actuel de la gestion des risques en milieu hospitalier, puis celui des anticancéreux injectables avec un focus sur le concept du DB. La deuxième partie décrit la méthodologie utilisée pour l'application de la standardisation des doses de chimiothérapie à nos pratiques avec :

- Une analyse et cartographie des risques grâce à une Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets, et de leur Criticité (AMDEC)
- La mise en place de nouvelles modalités de prescription et de préparation

La troisième partie consistera en une étude des premiers résultats et des critères d'évaluation mis en place, afin d'affiner les paramètres choisis et de rendre ce projet optimal.

I. Etat de l'art

I.1. La gestion des risques en milieu hospitalier

La gestion des risques est une démarche qualité séquentielle et itérative. Ses étapes sont :

- L'appréciation du risque (identification, analyse et évaluation)
- La maîtrise (réduction et/ou acceptation)
- La communication (partage des informations entre la personne en charge de la décision et les autres parties prenantes)
- La revue des risques

Elle s'appuie sur une approche scientifique et pratique de la prise de décision. Elle utilise des méthodes documentées, exhaustives et reproductibles pour réaliser les étapes du processus de gestion du risque qualité. Le tout, sur la base des connaissances actuelles portant sur l'évaluation de la probabilité de survenue, de la gravité et de la détectabilité du risque. Dans le milieu hospitalier, la finalité de la démarche est la maîtrise des risques encourus par le patient, mais aussi les visiteurs et le personnel. (13–15)

I.1.1. Notion de risque

Le risque peut être défini par la probabilité d'apparition d'un incident, ayant des conséquences négatives résultant de la survenue d'un ou plusieurs événements dont l'occurrence est incertaine.

Un risque est donc un événement redouté qui réduit l'espérance de gain et/ou d'efficacité dans une activité humaine.

Le risque peut aussi être défini par les deux dimensions qui le composent :

- La probabilité de cet événement pouvant être déterminée par la fréquence de survenue
- La gravité, l'impact estimé de l'événement en termes de dommage

Le risque est présent dans toute activité. Dans le domaine de la santé, une prise de risque à court terme est souvent nécessaire pour un bénéfice sur le long terme. Il s'agit par définition de la balance bénéfice-risque.

La prescription d'une chimiothérapie est un exemple typique : en effet le risque d'effet indésirable à court terme est élevé, mais il est cependant indispensable de prendre ce risque pour espérer obtenir les effets attendus des médicaments utilisés.

Par ailleurs, il faut différencier la prise de risque volontaire (décision d'utiliser un protocole de chimiothérapie plus efficace mais avec plus d'effets indésirables) et prise de risque involontaire ou subie, non prévisible (erreur de volume de médicament prélevé lors de la préparation).

La démarche de gestion des risques consiste à évaluer la prise de risque *versus* la maîtrise des dangers. (5,14,16)

I.1.2. Sécurité des patients

La sécurité des patients est une problématique des soins de santé qui a émergé avec la hausse des préjudices causés aux patients au sein des établissements de santé et la complexité croissante des systèmes de santé. Il s'agit de prévenir et de réduire les risques, les erreurs et les préjudices causés aux patients dans le cadre de soins de santé. La sécurité des patients repose en premier lieu sur l'amélioration continue, grâce à des enseignements tirés des erreurs et des manifestations indésirables (15).

L'amélioration de la sécurité des patients, notamment la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse, s'inscrit désormais dans l'ensemble des démarches nationales, que ce soit dans le Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Effizienz des Soins (CAQES) (17) que dans la démarche de certification (16). Pour la Haute Autorité de Santé (HAS), la démarche de gestion des risques permet de favoriser la sécurisation des soins et des actes apportés au patient, pour limiter ainsi au maximum les EM et leurs conséquences (14).

I.1.3. Aspects réglementaires

Les exigences liées à la prise en charge médicamenteuse ne cessent de croître, à l'image de l'augmentation exponentielle du nombre de textes réglementaires. Parmi les textes en vigueur (5,6), il convient de citer :

- La Loi de Santé Publique du 9 août 2004 où l'iatrogénie médicamenteuse est inscrite comme une priorité de santé publique. Elle rend obligatoire la déclaration de tout évènement indésirable grave par les professionnels de santé (18).
- La Loi Hôpital Patient Santé Territoire (HPST) du 21 Juillet 2009 - Article L6111-2, qui donne pour mission aux établissements de soins de promouvoir la qualité et la sécurité des soins via la mise en place d'un système de gestion, de prévention et de traitement des risques (19).
- L'Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans l'établissement de santé :
 - o Les articles 1 et 3 mettent en avant le besoin de sécurité de la prise en charge médicamenteuse et l'importance d'un système de management de la qualité.
 - o Les articles 6 et 8, abordent de l'importance de la description des processus et de leurs interactions, ainsi que de la nécessité d'étudier les risques d'erreurs médicamenteuses (12).
- Le manuel de Certification v2010 de la HAS : avec comme critères notables :
 - o L'évaluation des risques *a priori* (8.d)
 - o La gestion des évènements indésirables (8.f)
 - o Le management de la prise en charge médicamenteuse du patient (20.a)
 - o La prise en charge médicamenteuse du patient (20.a bis) (16)
- Le référentiel de Pharmacie Hospitalière v2010 de la Société Française de Pharmacie Clinique (en partenariat avec la HAS), dans lequel le 3^{ème} chapitre est dédié à la démarche qualité, la gestion des risques ainsi que l'évaluation des pratiques professionnelles au sein d'une PUI. Le critère 3.2.1 préconise d'assurer une gestion

des risques *a priori* dans l'optique d'une optimisation de la sécurité et une amélioration de la qualité des préparations pharmaceutiques (20).

- Les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) v2007, selon lesquelles tout risque de manipulation de cytotoxiques doit être considéré en termes d'équipements, de locaux et d'installations utilisés (21). La révision de 2021/2022, actuellement en relecture avant publication, souligne également l'importance d'une démarche de gestion des risques globale. L'analyse de risques se doit être réalisée à tout moment : *a priori*, pendant, et *a posteriori* des événements (revue des risques). Il n'y a pas d'outil imposé mais celui-ci doit être adapté à chaque situation (13).

Cette politique de gestion des risques au niveau national s'inclut également dans un contexte international de lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse. A titre d'exemple, aux Etats-Unis les hôpitaux accrédités doivent mener une analyse de risques proactive par an (5).

De plus, dans le cadre de la promotion de la sécurité des patients, l'OMS a lancé plusieurs défis portant sur des risques majeurs pour la sécurité des patients. Le plus récent en date, a été initié en 2017. Il a pour thème « Les médicaments sans les méfaits » et vise à réduire de 50% en cinq ans le niveau des préjudices graves et évitables liés aux médicaments, à l'échelle mondiale (15).

I.1.4. Maîtrise des risques

I.1.4.1. Généralités

La maîtrise des risques consiste au développement d'une stratégie optimale pour limiter les dangers et les situations dangereuses, réduire les risques initiaux et contrôler les risques résiduels. Le but est d'éviter des erreurs dans la mesure du possible, mais également de favoriser leur récupération. Les hôpitaux les plus sûrs ne sont pas ceux ayant le taux d'événements indésirables graves le plus bas, mais ceux dont la gestion et la récupération sont les plus efficaces (5,14). Cette maîtrise dépend de la connaissance des risques encourus, de l'élimination des risques les plus critiques, de la prévention et de la protection à prendre pour les risques restants. Cette démarche se déroule en plusieurs étapes décrites dans le logigramme ci-dessous (14).

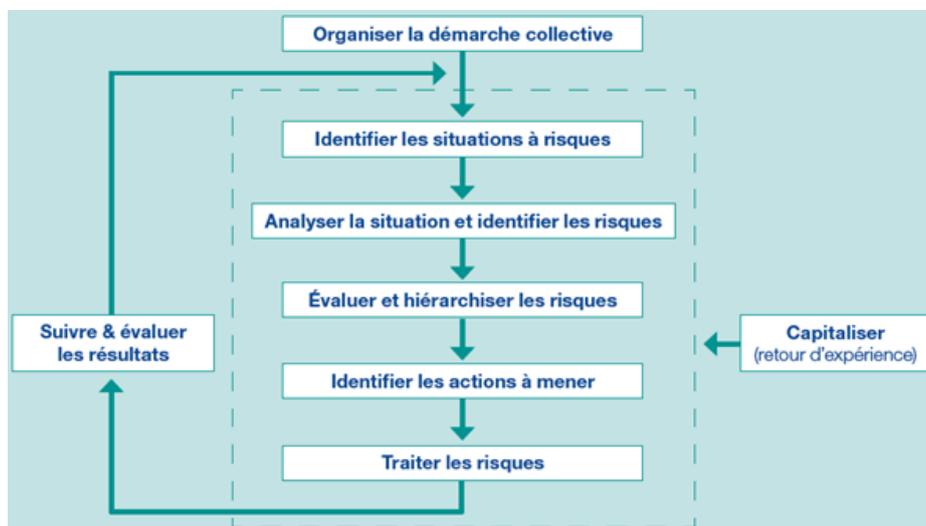


Figure 1 : Cycle d'amélioration continue appliqué à la gestion des risques, d'après la HAS (14)

L'enjeu est donc de passer d'une gestion des risques uniquement réactive, abordée par les systèmes de déclaration des événements indésirables, à des approches proactives et préventives abordées par l'analyse systématique de processus à risque. Selon le critère 8d du manuel de certification v2010, il convient de structurer les approches préventives au moyen de méthodes favorisant la hiérarchisation des risques identifiés et la définition des actions prioritaires à mener. En raison d'un nombre de risques potentiels élevé dans un système complexe tel que le milieu hospitalier, il est nécessaire d'utiliser une méthodologie spécifique telle que la cartographie des risques. (5,14,16)

I.1.4.2. Méthodes d'analyse de risques

Parmi les méthodes d'analyse applicable au système hospitalier, dont le circuit du médicament et des chimiothérapies, deux types d'approches différentes mais complémentaires sont à distinguer : l'identification des risques *a priori* et *a posteriori*.

I.1.4.2.1. Démarche *a priori*

D'après la HAS, l'approche *a priori* ou proactive est une démarche préventive axée, sur l'analyse et la mise en œuvre de mesures susceptibles d'empêcher ou de limiter la survenue d'évènements indésirables. Elle permet d'appréhender un processus dans sa globalité, avec une remise en question de son fonctionnement sans attendre la survenue d'incident (22,23). Cette identification peut être utilisée lors de la phase de conception d'une nouvelle activité ou sur une organisation déjà établie pour en renforcer la sécurité. Elle est indispensable pour anticiper les risques de forte gravité dont la fréquence est exceptionnelle (5).

Dans le milieu hospitalier, trois méthodes constituent l'essentiel de la démarche *a priori* :

- L'Analyse Prioritaire des Risques (APR)
- L'Hazard Analysis Critical Control Point (HACCP)
- L'Analyse des Modes de Défaillance, de leur Effet et de leur Criticité (AMDEC).

Ces méthodes peuvent aboutir à des cartographies ou des programmes de gestion de risques, servant de support à la détermination de l'acceptabilité et de priorisation d'action de maîtrise.

I.1.4.2.1.1. L'Analyse Prioritaire des Risques (APR)

L'APR est une méthode d'analyse de risques inductive, qualitative et semi-quantitative (5,24,25). Elle a pour but l'identification des situations dangereuses au sein d'un processus, pouvant conduire à la survenue d'évènements indésirables redoutés, préjudiciables à sa poursuite. Elle permet de rechercher leurs conséquences, hiérarchiser les actions de maîtrise de risque. L'APR est adaptée à l'identification des risques à un stade préliminaire de la conception et ne nécessite pas forcément une étude approfondie et détaillée du système. Elle permet de cartographier les risques par domaine de risque (ex : risque patient, professionnel, financier...) donnant lieu à une interprétation rapide, une approche directe par le risque et une sensibilisation facilitée des différents acteurs (24). En revanche, elle peut manquer d'exhaustivité, d'où l'intérêt de compléter avec une analyse des risques plus fine *via* une HACCP ou une AMDEC (5,24).

I.1.4.2.1.2. L'Hazard Analysis Critical Control Point (HACCP)

L'HACCP est une méthode inductive, qualitative, statique et multidisciplinaire. L'objectif de cette méthode est d'évaluer les dangers potentiels d'un processus pour ainsi déterminer les points de contrôles critiques du système, pour en assurer la maîtrise. La méthode se découpe de la façon suivante :

- Analyse et mise en évidence de risques
- Identification de points critiques de contrôle
- Identification de besoins de suivi et les limites de ces points de contrôle
- Détermination des actions à effectuer en cas de non-conformité aux limites définies

Les gros inconvénients de l'HACCP sont le caractère chronophage de la méthode ainsi qu'une appréhension pouvant être difficile. Elle peut donc nécessiter la présence d'un référent, spécialiste de la méthode en soutien et en accompagnement tout le long de l'analyse. Cette méthode ne s'applique pas à tous les domaines mais reste très intéressante quand la qualité peut être garantie par des points de contrôles précis. Dans le domaine de la santé, elle peut s'appliquer dans des domaines comme le suivi des Zones à Atmosphère Contrôlée (ZAC), ou en stérilisation. (5,6)

I.1.4.2.1.3. L'Analyse des Modes de Défaillance, de leur Effet et de leur Criticité (AMDEC)

L'AMDEC est une méthode inductive, qualitative, quantitative et multidisciplinaire. Son objectif est l'identification et l'étude des défaillances potentielles d'un système. Elle se décompose en plusieurs étapes :

- Analyse du processus et recensement des modes de défaillance
- Etude des conséquences de ces défaillances
- Détermination de la criticité et hiérarchisation des risques liés à ces défaillances selon différents critères : Fréquence/Occurrence - Gravité - Détectabilité
- Proposition d'axes d'amélioration et détermination d'actions de maîtrise de risque, préventives ou curatives, pour les risques non acceptables afin de rendre le risque résiduel acceptable

Il s'agit d'une méthode largement employée dans le milieu hospitalier, car elle est relativement facile à appréhender. Elle peut être réalisée à n'importe quel moment du cycle de vie du processus : aussi bien à l'initiation d'une nouvelle activité, en routine, qu'en fin de cycle. En effet, elle permet la détection de défauts à un stade précoce, et en routine, elle permet une optimisation de la fiabilité du processus en prévenant l'apparition des risques et l'obtention d'un état des lieux de la vulnérabilité des activités de tout un système.

Néanmoins, cette méthode a pour limite une certaine part de subjectivité dans l'estimation des critères (gravité, détectabilité et occurrence). C'est une méthode relativement chronophage, dont les résultats dépendent de la connaissance du système par le groupe de travail, avec un risque de manquer en exhaustivité. De plus, la méthode peut être difficile à appliquer sur un processus très complexe.

L'AMDEC fait partie des méthodes de référence pour la réalisation d'analyse *a priori* d'après l'HAS, qui la positionne en deuxième intention après une analyse de processus. L'AMDEC est également une méthode pouvant servir à l'élaboration de cartographie de risque exigée pour la certification. (5,6,14,24)

En définitive, la gestion de risque *a priori* est un outil permettant de représenter de manière graphique la hiérarchie des risques dans une institution ou un service donné. Elle permet également d'identifier les risques insuffisamment ou à l'inverse, trop contrôlés, pour ainsi adapter les actions de maîtrise et gagner en efficience.

I.1.4.2.2. Démarche *a posteriori*

L'approche dite *a posteriori* ou réactive permet une réflexion sur ce qu'il s'est passé une fois les événements survenus. Cela permet une recherche des causes profondes de l'évènement indésirable, une mise en place de plan d'action en vue d'une réduction des risques et la prévention de la récurrence de l'évènement. Cette approche peut également passer par la mise en place d'un système de surveillance et de collecte systématique des données pour déclencher les alertes. Mais dans tous les cas, elle se doit d'être éducative et non punitive. (24) Parmi ces méthodes, il est possible de citer le Comité de Retour d'Expérience (CREX), la Revue de Morbi-Mortalité (RMM) ou encore la méthode ALARM (Association of Litigation And Risk Management).

I.1.4.3. Perspectives d'amélioration de la qualité : exemple de la certification ISO 9001

La certification ISO 9001 en pharmacotechnie est une démarche volontaire qui garantit que l'organisation et les moyens techniques et humains de ce secteur d'activité sont maîtrisés. La priorité essentielle est la satisfaction des exigences du client à travers l'écoute, la satisfaction des besoins et l'amélioration continue des prestations réalisées.

La norme internationale ISO 9001, référentiel de cette certification, ne fixe pas d'exigences concernant le produit : c'est le secteur lui-même qui fixe les performances qu'il garantit en fonction des demandes de ses clients et qui définit les moyens nécessaires pour satisfaire leurs exigences. Toutefois, l'ensemble des dispositions prises doit permettre de démontrer la conformité du produit.

La norme ISO 9001 décrit en 8 chapitres les exigences relatives au management de la qualité qui s'articulent autour du système qualité, de la réalisation du produit, de la formation en passant par les achats, la maintenance des équipements, la maîtrise des équipements de mesure et de l'environnement de travail.

Délivrée par un organisme certificateur reconnu officiellement pour son impartialité et sa compétence, la finalité de la certification ISO 9001 est de donner confiance dans la capacité du secteur de pharmacotechnie à répondre aux besoins de ses clients sur le plan de l'organisation, des compétences et des méthodes. (26)

Nous allons ensuite aborder un des domaines du système hospitalier dans lequel cette démarche de gestion des risques s'applique et où l'assurance qualité est primordiale : la prise en charge des patients atteints de cancer.

I.2. Les traitements du cancer en milieu hospitalier

Les anticancéreux (injectables et *per os*) font partie de l'arsenal thérapeutique disponible pour la prise en charge de pathologies cancéreuses, avec la chirurgie et la radiothérapie (3). Nous nous attarderons essentiellement sur le cas anticancéreux injectables. Après quelques généralités sur le recours à cette classe thérapeutique, nous énumérerons les problématiques liées à l'utilisation de ces médicaments.

I.2.1. Généralités sur l'utilisation des anticancéreux injectables

La préparation des anticancéreux injectables fait suite à une prescription médicale individuelle. Cette prescription est le plus souvent adaptée aux caractéristiques morphologiques (poids, taille, Surface Corporelle (SC)...), cliniques et biologiques du patient. La préparation est réalisée après validation pharmaceutique, de façon extemporanée et centralisée au sein de l'UPA d'une PUI, par un personnel formé et habilité à la manipulation des produits cytotoxiques. Cette pratique est régie par les BPP, texte de référence opposable, garantissant la qualité des préparations pharmaceutiques (13,21). Une fois terminée, la préparation est libérée par le pharmacien puis dispensée pour être administrée au patient. Les cures de chimiothérapie peuvent être administrées dans un service d'Hospitalisation Conventionnelle (HC), mais la majorité d'entre elles sont réalisées en HDJ. Ces différentes étapes sont illustrées dans la figure 2 :

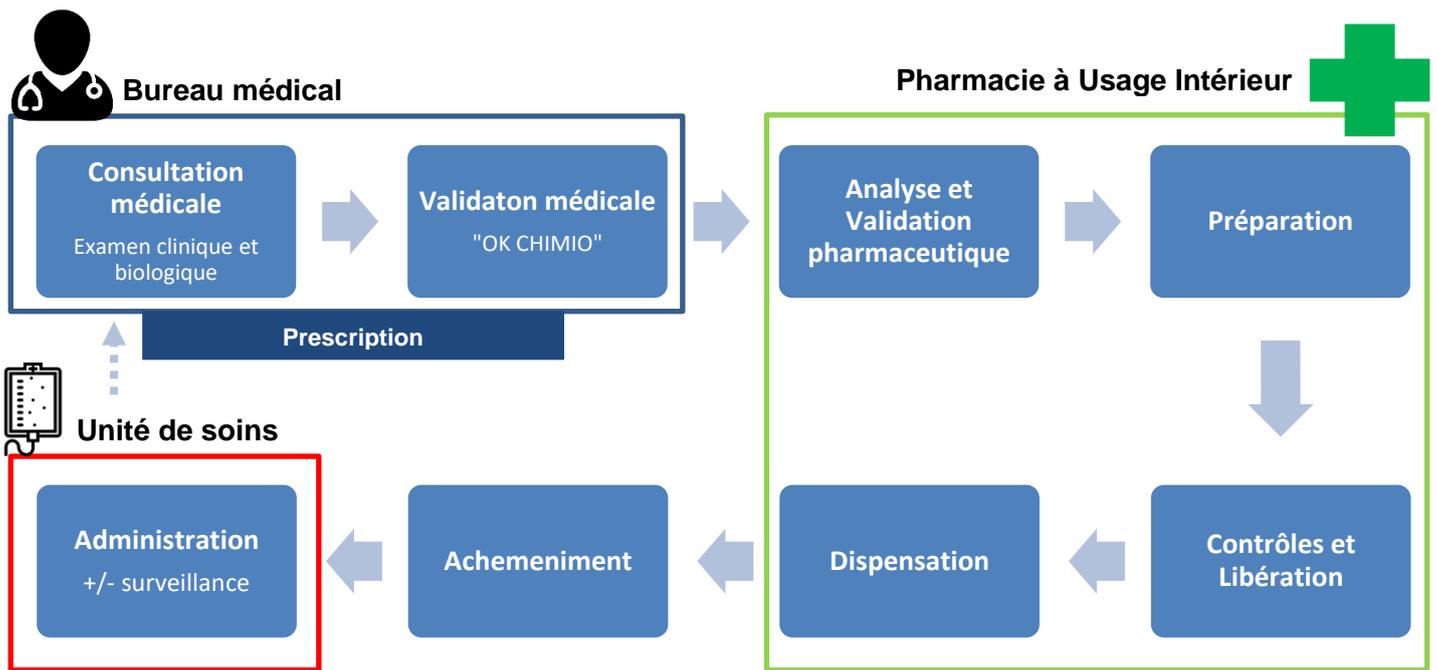


Figure 2 : Etapes du circuit des chimiothérapies destinées à une administration IV¹

Nombreux sont donc les intervenants au sein de ce circuit. Au-delà de l'équipe médicale et paramédicale, en interaction directe avec le patient, de l'équipe pharmaceutique, impliquée dans la préparation du cytotoxique, nous trouvons également l'équipe logistique pour l'acheminement des préparations, le service de maintenance biomédicale pour l'entretien des équipements de production, l'unité d'hygiène hospitalière pour la maîtrise du risque infectieux, le service de qualité... Il s'agit donc d'un processus complexe combinant des étapes pluridisciplinaires et interdépendantes (11) : un effort important de coordination est donc primordial.

I.2.2. Problématiques du circuit des anticancéreux injectables

Comme vu précédemment, le circuit des anticancéreux injectables est complexe car il se compose d'un grand nombre d'étapes impliquant de multiples intervenants. Ce circuit est soumis à différentes contraintes : la maîtrise des risques chimique et microbiologique, la centralisation de la préparation des médicaments, stabilité physico-chimique des préparations (27)... En effet cette classe pharmaceutique nécessite une vigilance particulière du fait du risque qu'elle engendre, aussi bien pour les patients que pour le personnel soignant au cours du processus de son utilisation (11,28,29). Nous allons aborder les différents éléments critiques inhérents au circuit des médicaments anticancéreux IV.

I.2.2.1. Le médicament

I.2.2.1.1. Risque chimique

Premièrement, les chimiothérapies IV sont des médicaments à risque de par la toxicité intrinsèque des molécules impliquées. Ce sont des molécules Cancérogènes, Mutagènes Reprotoxiques (CMR), avec un risque pour le patient et son entourage, les personnels

¹ Schéma conçu à l'aide des ressources de flaticon.com

(exposition professionnelle) et l'environnement (déchets toxiques, contamination croisée), comme le montre la figure n°3 :

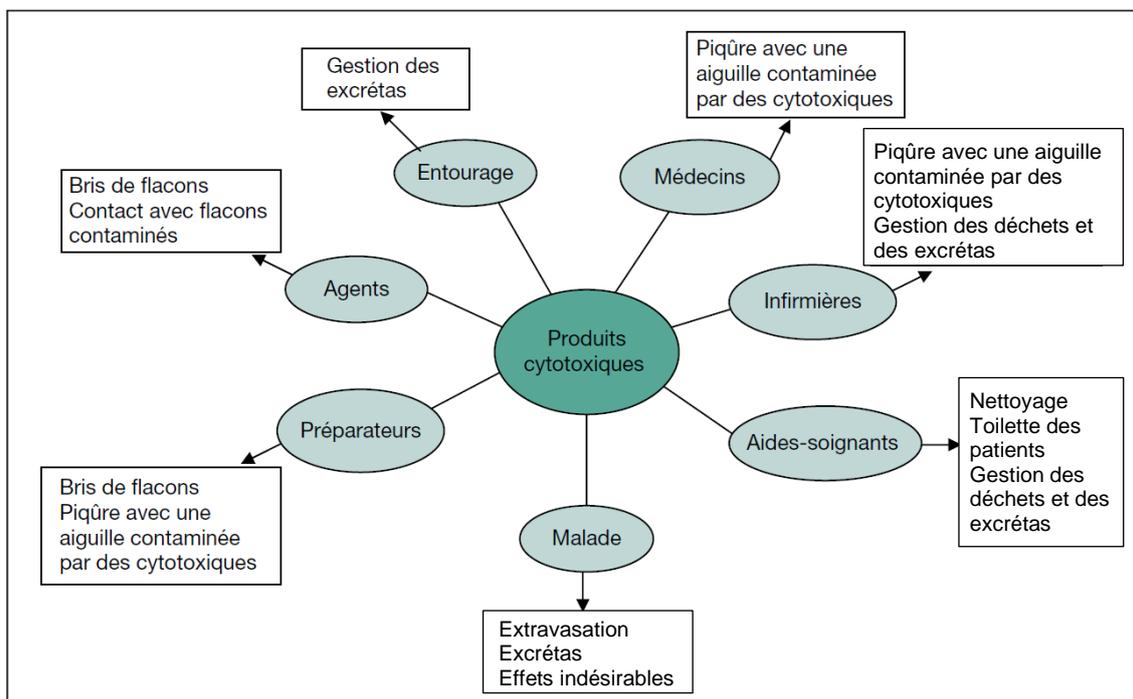


Figure 3 : Risques liés aux cytotoxiques d'après Hippy-Muller *et al.* (30)

Par conséquent, toute manipulation de produits cytotoxiques, de la réception à l'administration en passant par la reconstitution, comporte des risques qui peuvent être à l'origine d'une contamination chimique. La mise en place d'action de sécurisation est donc essentielle : formation du personnel à la gestion de ces molécules (manipulation et administration), sensibilisation au risque chimique (personnel, patient, entourage), mise à disposition de kit de prise en charge d'extravasation et de bris de flacon...

De plus, cette toxicité intrinsèque de ces médicaments est à l'origine, selon les DCI (Dénomination Commune Internationale), d'une marge thérapeutique étroite. En effet, la frontière entre zone de toxicité, d'optimum et d'échec thérapeutique est très mince, en plus de la variabilité interindividuelle.

1.2.2.1.2. Risque microbiologique

Ensuite, ce sont des préparations qui se doivent d'être stériles car destinées à être utilisées par voie parentérale. D'après la dernière version des BPP de 2007, « la préparation des médicaments stériles impose des exigences particulières en vue de réduire les risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène. Outre les moyens adaptés en locaux et matériels, la qualité dépend de la mise en place d'un système de gestion de la qualité comprenant notamment des procédures et instructions tant sur les méthodes de préparation que sur la qualification et la maintenance des appareils et des installations. La garantie de la stérilité et des autres aspects qualitatifs des médicaments ne dépend pas uniquement de contrôles réalisés en fin de fabrication ou sur les préparations terminées ; mais également de la qualité des matières premières et des articles de conditionnement, de la validation et la

maîtrise des procédés de préparation, des contrôles microbiologiques et particuliers de l'environnement, ainsi que de la qualification du personnel. »

La plupart des préparations stériles, telles que les chimiothérapies injectables, réalisées en unités de pharmacotechnie hospitalières sont des préparations aseptiques, à savoir des préparations pour lesquelles la stérilisation dans le conditionnement final est impossible. L'enjeu de ce type de préparation est le maintien de la stérilité d'un produit obtenu à partir de composants stériles (matières premières, articles de conditionnement) en utilisant des matériels de préparation stérilisés selon les méthodes décrites à la pharmacopée. Pour ce faire, il convient d'opérer dans des conditions et au sein d'installations conçues pour empêcher la contamination microbienne (21).

Les différents risques évoqués ci-dessus imposent donc un certain nombre d'exigences pour garantir la qualité de la préparation en termes d'environnement, d'équipements ou de dispositifs médicaux, tant pour assurer la sécurité du patient et du personnel.

I.2.2.1.3. Exigences qualité liées à la préparation des chimiothérapies injectables

I.2.2.1.3.1. Les locaux : Zones à Atmosphère Contrôlée (ZAC)

L'intérêt de la réalisation d'activités (pharmacotechnie, stérilisation...) en ZAC est de protéger, à la fois, le produit, le manipulateur et l'environnement. La conception d'une telle zone fait appel à des données techniques élaborées et des spécificités précises à respecter notamment en termes de :

- Matériaux de construction et équipements pour éviter le relargage de particules et la fixation des micro-organismes
- Traitement de l'air par la filtration, l'organisation des flux et le jeu de pressions pour éviter l'entrée ou la sortie de contaminants et les contaminations croisées
- Architecture pour la séparation des zones
- Maîtrise des paramètres d'ambiance afin d'assurer le confort du manipulateur et la conservation du produit.

Les recommandations concernant les exigences de conception et de fonctionnement d'une ZAC sont décrites dans différents textes réglementaires ou normatifs, informatifs ou obligatoires (21,31). La maîtrise de la conception de ZAC est donc un élément essentiel pour la qualité et la sécurité des préparations réalisées. La classification de la ou des ZAC pour la préparation des médicaments anticancéreux dépendra également des équipements choisis.

I.2.2.1.3.2. Les équipements

Les ZAC sont constituées de locaux et/ou d'équipements dont les qualités microbiologique et particulière sont maîtrisées. Les équipements préconisés par les BPP pour la préparation des médicaments stériles sont les hottes à flux laminaire et les isolateurs en surpression ou dépression selon les propriétés de la substance manipulée et de la ZAC. Les cytotoxiques font partie des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement. Leur préparation doit être réalisée dans un environnement adéquat. En cas d'utilisation d'une hotte : le flux de celle-ci doit être laminaire et vertical. Si le choix se porte sur l'isolateur : la préparation doit se faire en dépression par rapport à l'environnement extérieur, sauf en cas d'emploi d'un système de transfert étanche à l'intérieur de l'isolateur placé en surpression (21).

Ainsi, en fonction de l'équipement choisi par l'équipe de pharmacie hospitalière, la ZAC aura un niveau de classement B, C ou D et le personnel aura l'habillement et les équipements de protections individuelles adaptés. Depuis 10 ans se développent également des équipements robotisés permettant ce type de préparation sécurisée (32).

I.2.2.1.3.3. Le personnel

D'après le chapitre 7.2 des BPP version 2007, « le personnel manipulant des substances dangereuses est qualifié et régulièrement formé. Une formation initiale et continue spécifique est donnée au personnel concernant la nature des produits manipulés, les risques encourus et les dispositifs de protection adaptés. Cette formation s'applique également au personnel affecté au nettoyage, à l'entretien, au réapprovisionnement de la zone, au transport des déchets. Outre la formation à la manipulation aseptique, validée grâce à la réalisation de tests de remplissage aseptique, le personnel doit également être formé aux exigences en matière d'hygiène que requiert le travail en UPA. De plus, le nombre de personne dans la ZAC doit être réduit au minimum. » (21,33)

I.2.2.1.3.4. Matériel & Dispositif Médicaux

Les BPP version 2007 imposent que :

- la préparation des médicaments stériles soit « exclusivement réalisée avec du matériel stérile et non réutilisable (par exemple seringues, aiguilles, système de transfert, système de filtration, contenant final) et avec des matières premières stériles »
- Lorsqu'elle est envisageable, la préparation aseptique en système clos est la méthode de choix, pour réaliser les différentes opérations de transfert, dissolution, dilution vers un contenant stérile adapté à l'administration :
 - o Définition du système clos : « procédé de répartition aseptique permettant le prélèvement et le transfert d'un produit stérile vers un autre contenant stérile dans lequel les systèmes de fermeture des contenants et le matériel de transfert restent en place pendant toute la durée du processus de transfert, uniquement assuré par une aiguille stérile, une tubulure stérile ou tout autre dispositif de transfert stérile. Le transfert du produit stérile est réalisé de telle manière qu'il ne soit jamais en contact avec l'environnement. »
- Les matériels de préparation, non à usage unique, utilisés pour les produits à risque soient dédiés à cette activité. Ils sont faciles à nettoyer pour limiter la contamination croisée. (21)

I.2.2.1.3.5. Les Contrôles

Indépendamment du statut de la préparation, l'environnement de travail doit être régulièrement contrôlé pour garantir la qualité et l'innocuité des unités produites :

- Stérilité des équipements : air, surface, gants des isolateurs
- Conformité de la ZAC (cascade de pression conforme aux normes des BPP, contrôle microbiologique des surfaces...)

Dans le cadre de préparations hospitalières, la pharmacopée décrit des contrôles à réaliser sur les préparations en elles-mêmes :

- Stérilité : encensement direct ou filtration sur membrane

- Double contrôle nécessaire par 2 personnes différentes : volume, solvant, DCI
- Teneur : contrôle de l'identité et de la concentration par méthode analytique, de pesées ou vidéo

Les BPP n'imposent aucune méthode de contrôles, ainsi les pratiques diffèrent entre les centres.

Pour les préparations magistrales, dont la taille des lots ne permet pas de suivre les prescriptions de la Pharmacopée Européenne, le pharmacien en charge de la libération évalue le risque associé à la stérilité en prenant en compte, notamment, les différents paramètres critiques lui permettant d'avoir une garantie suffisante en vue de la libération de la préparation (21).

Toutes ces actions sont obligatoires, pour toute préparation injectable stérile, afin d'assurer la qualité aseptique de la fabrication. Les contrôles libératoires sont plus nombreux pour la préparation stérile destinée à être stockée avant l'administration.

Le circuit des anticancéreux injectables est complexe, à cause de la nature des produits utilisés (CMR, médicaments stériles), de leur diversité (concentration, caractéristiques physicochimiques, formes galéniques (prêtes à l'emploi, à reconstituer, à diluer...)), de l'innovation (nombre de nouvelles spécialité/unité de temps).

Il s'agit également d'un circuit onéreux de par le coût :

- Des produits utilisés (médicaments innovants, modes de prise en charge financière : hors Tarification A l'Activité (hors-T2A) ...)
- Des installations à mettre en place ainsi que la maintenance
- De la main d'œuvre et de sa formation,

Enfin, le caractère potentiellement urgent ou imprévisible de la demande peut complexifier d'avantage le circuit.

Tous ces éléments conduisent à un certain nombre d'exigences, afin de garantir la qualité des préparations stériles à mettre à disposition des patients atteints de pathologies cancéreuses, le tout assurant la protection du personnel. On observe également une pression budgétaire soutenue et une exigence renforcée de maîtrise des coûts avec notamment un personnel constant (29).

I.2.2.2. Charge de travail

Les facteurs de risque de stress professionnel chronique en cancérologie sont aujourd'hui bien connus (34,35). Ces facteurs de stress doivent être évalués pour s'assurer que les employés ne travaillent pas dans un environnement où la charge de travail dépasse constamment les ressources disponibles. Un stress professionnel persistant peut entraîner une prévalence plus élevée d'épuisement professionnel chez les travailleurs de la santé, ce qui peut nuire à la qualité, la sécurité et la performance du système de santé (35).

L'étude de l'équipe de Debreuve-Theresette (34) en Champagne-Ardenne, a mis en évidence un niveau de stress et une charge mentale importante chez les professionnels des HDJ de cancérologie et des UPA. Les causes peuvent être liées à des difficultés dans les étapes du parcours patient : attente de la validation médicale des protocoles, attente entre la fabrication et la réception des chimiothérapies, besoin de rotation des lits car flux important de patients...

L'étude de Trinh (35) se focalise sur le cas de stress professionnel chez les Préparateurs en Pharmacie Hospitalière (PPH). Les opérateurs ont signalé des symptômes d'épuisement professionnel et de stress au travail, liés à une charge de travail accrue lorsqu'ils travaillaient en UPA. Celle-ci était directement liée à l'augmentation continue de la charge de travail à effectif constant, activité pouvant être discontinuée sur la journée car rythmée en fonction de l'arrivée des prescriptions.

Les études préconisent une optimisation de l'activité, tout en adaptant la charge de travail aux ressources disponibles. Le tout, afin de fluidifier le parcours au sein des HDJ et limiter les facteurs de stress pour les professionnels (34,35).

I.2.2.3. Délais d'attente

Le cancer apparaît de plus en plus comme une pathologie chronique nécessitant une prise en charge longue et souvent lourde. Cela peut impacter de manière significative la qualité de vie des patients et leur adhésion aux soins. Les facteurs influençant cette qualité de vie sont connus. Certains sont intrinsèquement liés aux patients et aux caractéristiques de leur maladie, alors que d'autres dépendent directement de la prise en charge et du ressenti des individus à l'égard de celle-ci (36).

De nombreux retours d'expérience d'établissements rapportent des évaluations du ressenti des patients à travers des enquêtes de satisfaction (36–38). La plupart mettent en exergue la problématique du temps d'attente avant le début de la cure de chimiothérapie. Souvent jugé trop long pour les patients, il peut être à l'origine d'angoisses et de frustrations, notamment à cause d'une impression de manque de considération et de perte de temps. Ces ressentis pouvant renforcés dans les plus mauvais pronostics (37). Certains travaux montrent que ce délai d'attente peut être préjudiciable à la compliance des patients atteints de maladies chroniques. En onco-hématologie, cela peut se caractériser par un absentéisme aux cures de chimiothérapies et compromettre les chances de guérison (37,38).

L'une des principales causes d'insatisfaction des patients est donc le délai d'attente pour recevoir les chimiothérapies. Celle-ci est due en grande partie à la préparation des traitements. Le concept de DB ou de standardisation des doses apparaît comme donc une piste d'amélioration intéressante, avec des doses prêtes à l'emploi qui présenteraient l'avantage d'une disponibilité immédiate pour le patient ainsi qu'une diminution de la pression au niveau des HDJ et des UPA.

I.3. Dose banding /Standardisation des doses

I.3.1. Rationnel

Il existe une grande variabilité inter-individuelle et intra-individuelle dans la réponse aux médicaments cytotoxiques, que ce soit en termes d'efficacité ou de toxicité. D'un point de vue

pharmacodynamique, cela peut s'expliquer par l'absence de spécificité d'action de cette classe thérapeutique, contrairement aux thérapies ciblées telles que les anticorps monoclonaux. Au niveau pharmacocinétique, chaque individu possède des capacités de métabolisation et d'élimination qui lui sont propres. Celles-ci sont liées à des facteurs physiologiques, génétiques ou environnementaux. En définitive, la résultante de l'effet du cytotoxique sera rarement prédictible en fonction de la dose administrée, mais elle sera plutôt liée à l'exposition systémique au médicament (figure 4). Ainsi, du fait de l'index thérapeutique faible des médicaments cytotoxiques, la dose optimale à administrer correspond à la dose produisant un effet thérapeutique maximal pour un niveau de toxicité acceptable. (9,33,39)



Figure 4 : Paramètres pouvant jouer sur la dose systémique reçue par le patient, d'après Mathijssen et al. (40)

I.3.1.1. Calcul des doses d'anticancéreux

Historiquement, la dose des médicaments anticancéreux est ajustée à la SC du patient, selon le postulat qu'il s'agirait d'un paramètre plus représentatif que le poids, de l'activité métabolique, du volume sanguin ou de certaines fonctions organiques (ex : fonction rénale) (9,33,41).

La formule de DuBois et DuBois est la plus communément utilisée pour la détermination de la SC chez l'adulte. Par la suite, de nombreuses études ont permis de développer d'autres formules de calculs, détaillées dans le tableau 1, ci-dessus.

Study	Population size	Formula
DuBois and DuBois (1916) [1]	9	BSA (m ²) = 0.20247 × height (m) ^{0.725} × weight (kg) ^{0.425} or BSA (m ²) = 0.007184 × height (cm) ^{0.725} × weight (kg) ^{0.425}
Boyd (1935) [2]	197	BSA (m ²) = 0.0003207 × height (cm) ^{0.3} × weight (g) ^{(0.7285 - (0.0188 × log(g)))}
Gehan and George (1970) [3]	401	BSA (m ²) = 0.0235 × height (cm) ^{0.42246} × weight (kg) ^{0.51456}
Haycock et al. (1978) [4]	81	BSA (m ²) = 0.024265 × height (cm) ^{0.3964} × weight (kg) ^{0.5378}
Mosteller (1987) [5]	na ^a	BSA (m ²) = √([height (cm) × weight (kg)]/3,600) or BSA (m ²) = √([height (in) × weight (lbs)]/3,131)

^a This formula is a modification of the Gehan and George [3] formula.
This information has partly been derived from <http://www.halls.md/body-surface-area/refs.htm>

Tableau 1 : Formules de calcul de la SC d'après Mathijssen *et al.* (40)

1.3.1.2. Remise en cause de la prescription selon la surface corporelle

Ces différents modes de calcul de la SC aboutissent à des valeurs très précises et individuelles de dose d'anticancéreux, à partir de formules pouvant manquer de précision. En effet, la formule de DuBois et DuBois est contestée car elle n'a été établie qu'à partir d'un panel de 9 individus (8 adultes et 1 enfant), avec un intervalle de poids allant de 25 à 90 kg. De la même façon, même si d'autres formules ont été proposées par la suite, aucune d'entre elle n'a réellement été acceptée par la communauté médicale pour application en routine. D'une part devant la grande variabilité dans les résultats obtenus d'une formule à l'autre, et d'autre part car la formule de DuBois et DuBois est la formule utilisée dans la plupart des essais cliniques des médicaments prescrits selon la SC (39,40,42).

Le rationnel de la SC est remis en cause dans le calcul de dose de chimiothérapie. En effet, de nombreux éléments peuvent biaiser la dose idéale à administrer :

- Choix de la formule de calcul de SC : variation importante de la valeur obtenue

		Variance from the mean of results (%)		Variance from the mean of results (%)		Variance from the mean of results (%)
Ht (m)	1.7		1.4		2.0	
Wt (kg)	75		120		60	
BSA - Dubois	1.86 m ²	- 1.59	1.98 m ²	- 9.59	1.91 m ²	+ 4.95
BSA - Mosteller	1.88 m ²	- 0.53	2.16 m ²	- 1.37	1.82 m ²	0
BSA - Haycock	1.89 m ²	0	2.26 m ²	+ 3.19	1.79 m ²	- 1.65
BSA - Gehan & George	1.90 m ²	+ 0.53	2.23 m ²	+ 1.83	1.81 m ²	- 0.55
BSA - Boyd	1.91 m ²	+ 1.06	2.32 m ²	+ 5.94	1.77 m ²	- 2.75
Mean	1.89 m²		2.19 m²		1.82 m²	

Note: Variance between formulae is greatest for short 'stocky' individuals (-9.59% to +5.94%) but in practice BSA may be capped at 2.2 unless the body weight is muscle. Variance may approach 5% in tall thin individuals. This inherent variance is hidden by rounding BSA to one decimal place.

Tableau 2 : Comparaison des résultats obtenus avec les différentes formules de calculs de la SC, d'après Gillian (42)

- Poids extrêmes : pas de formule actualisée en cas de cachexie ou d'obésité
- Prise de mesure : mesures morphologiques (toise, balance non calibrée), souvent basées sur le déclaratif du patient et non systématiquement réévaluées lors des cycles suivants.

De plus, certains paramètres physiopathologiques ne sont pas couverts par les formules actuelles de calcul de SC : statut de la maladie, comorbidités, âge, sexe, médication associée, activité enzymatique... Tous ces éléments conduisent à un certain nombre d'imprécisions et d'approximations arbitraires :

- Utilisation du poids corporel idéal dans le calcul de la SC vs. le poids actuel :
 - o Poids idéal : poids perçu comme étant le plus sain pour un individu, déterminé principalement en fonction de sa taille et pondéré par le sexe, l'âge et le degré de développement musculaire (43)
 - o Variation des doses pouvant aller jusqu'à 20% selon le poids utilisé (44)
- Limitation de la SC à 2 m² :
 - o Appréhension concernant la toxicité ou le surdosage chez les patients obèses le plus souvent non fondée
 - o Au contraire, risque de sous-dosage et de perte de chance (45)
- Réduction de dose chez la personne âgée
- Rare escalades de doses en cas d'absence de toxicité

Par ailleurs, un certain nombre d'études ont montré que la clairance d'élimination (CL), est soit mal, soit non corrélée avec la SC pour la plupart des cytotoxiques. Cette corrélation n'a en fait été démontrée que pour un nombre restreint de molécules, comme le paclitaxel (39,46).

Established relationships between body-surface area and anticancer drug pharmacokinetics

Drugs	Comments	Ref.
Busulfan i.v.	No correlation between BSA and CL	[11]
Busulfan p.o.	BSA is a significant determinant of CL	[5]
Capacitabine	No influence of BSA on PK parameters	[53]
Cisplatin	No correlation between CL(free) and BSA	[16]
Cyclophosphamide	Negative correlation between body weight and CL when normalised to BSA	[54]
Docetaxel	The only potential clinically relevant effect on the decrease of CL are altered levels of liver enzymes	[27]
Doxorubicin	CL is not correlated with BSA	[20]
Eniluracil/5-FU	CL is correlated with BSA	[14]
Epirubicin	Normalisation of epirubicin dosage according to BSA appears not to reduce either PK and PD variability	[19]
Epirubicin	No correlation between BSA and any PK parameters or with the degree of neutropenia	[18]
Etoposide	CL is not correlated with BSA	[20]
Etoposide	Only serum creatinine correlated to CL (no BSA)	[55]
5-Fluorouracil	BSA has no significant influence on CL	[24]
Gemcitabine	Its PK are influenced by gender, BSA and duration of infusion	[13]
Irinotecan	BSA is not a predictor of CL or SN-38 PK	[15]
Ifosfamide	CL is not correlated with BSA	[20]
Methotrexate	Normalisation for weight or BSA does not affect interpatient variability	[21]
Paclitaxel	Significant relationship between clearance and height	[11]
Paclitaxel	Paclitaxel disposition is significantly related to BSA.	[12]
Temozolomide	CL increased with BSA in both gender	[56]
Temozolomide	Temozolomide should be individualised according to BSA	[33]
Topotecan	High inter and inpatient variability when the dose is administered using BSA	[17]
ZD 9331	BSA does not correlate with drug clearance	[29]

BSA, body surface area; CL, clearance; 5-FU, 5-fluorouracil; PK, pharmacokinetic; PD, pharmacodynamic; i.v., intravenous; p.o. orally.

Tableau 3 : Corrélation entre la SC et la pharmacocinétique des anticancéreux, d'après Felici *et al.* (46)

Il a même été montré dans la littérature que certains cytotoxiques tels que le Cisplatine ou l'Irinotécan pourraient être administrés en dose fixe, étant donné que la SC ne permettait pas de réduire significativement la variabilité interindividuelle (tableau 4). Un ajustement posologique est discuté au cas par cas lors des administrations suivantes, en fonction de la tolérance générale. (33,39)

Evaluation of flat-fixed dosing strategies for anticancer agents					
Fixed dosing strategy					
Drug	Dose (mg) (schedule)	Tumor type	Evaluable patients	Conclusion	Reference
Capecitabine	2,000 (days 1–14 orally)	Colorectal	55	Feasible	[48]
Cisplatin	90–180 (several i.v.)	Miscellaneous	25	Feasible	[42]
Docetaxel	180 (1 hour/q 3 wks i.v.)	Miscellaneous	12	Feasible	[49]
Irinotecan	600 (1.5 hours/q 3 wks i.v.)	Miscellaneous	26	Feasible	[50]
Paclitaxel	300 (3 hours/q 3 wks i.v.)	Miscellaneous	12	No advice	[29]
	360 (3 hours/q 3 wks i.v.)	Miscellaneous	29	Feasible	[39]
	175 (1 hour/q 1 wk i.v.)	Miscellaneous	12	Feasible	[51]
	175 (1 hour/q 1 wk i.v.)	Miscellaneous	13	Feasible	[52]
Vinorelbine	60 (10 minutes/ na i.v.)	Miscellaneous	41	Feasible	[53]
Vinorelbine and capecitabine	40 and 3,000 (days 1 and 8/q 3 wks i.v. and daily orally)	Breast	25	Feasible	[54]

Abbreviations: na, not applicable; q, every.

Tableau 4 : Evaluation d'approches en dose fixe pour une sélection de cytotoxiques, d'après Mathijssen *et al.* (40)

Par conséquent, la méthode de calcul de dose selon la SC n'est pas adaptée à tous les individus susceptibles d'être traités, ni-même pour l'ensemble des médicaments cytotoxiques. Cependant, comme les alternatives faisant souvent défaut, l'individualisation des doses fondée sur la SC reste la pratique utilisée en routine pour la prescription de cytotoxiques. Ces doses, calculées au milligramme près, doivent fréquemment être adaptées en raison de toxicité, d'atteinte organique, de l'âge ou de l'obésité.

La succession d'approximations dans la détermination de la dose optimale à administrer au patient, ainsi que les variabilités interindividuelles existantes dans la réponse thérapeutique aussi bien pour les cytotoxiques que pour les anticorps monoclonaux, laissent suggérer qu'une réévaluation de la méthodologie de détermination des doses dans les essais cliniques, est nécessaire. Cependant, la méthode de calcul selon la SC reste toujours d'actualité : une réflexion s'est engagée dans la détermination des doses, afin d'améliorer la qualité de la préparation des médicaments anticancéreux dans un contexte d'augmentation de la demande.

1.3.1.3. Nouvelles approches dans la détermination des doses

Actuellement, le calcul de la dose de chimiothérapie selon la SC ne permet pas d'uniformiser les réponses thérapeutiques entre les patients. Comme évoqué ci-dessus, l'utilisation de doses fixes pourrait être une alternative, selon l'hypothèse qu'elles n'entraînent pas d'augmentation de la variabilité par rapport aux doses calculées selon la SC. De plus, la préparation de doses fixes, engendrerait des économies et une amélioration de la qualité des préparations en réduisant les erreurs de manipulation, au sein des UPA.

Les doses fixes peuvent être appliquées aux médicaments dont la marge thérapeutique est large et/ou pour lesquels il n'existe qu'une faible variabilité interindividuelle de l'exposition

systémique. Les anticorps monoclonaux répondent à ces critères et sont donc de bons candidats aux doses fixes (47).

Cette stratégie a été appliquée lors des essais cliniques du Pertuzumab, anticorps monoclonal (ACm) anti-*human epidermal growth factor* (HER). Lors de la phase 1, correspondant à la première administration chez l'Homme, le calcul de la dose a été réalisé en fonction du poids. Puis lors de la phase 2, les paramètres pharmacocinétiques ont été analysés dans deux groupes :

- Premier groupe : doses calculées selon le poids
- Deuxième groupe : schéma en doses fixes : dose de charge de 840 mg suivie d'une dose d'entretien fixe à 420 mg

Les cibles de concentrations plasmatiques ont été atteintes chez plus de 90% de la population du deuxième groupe traité avec le schéma en dose fixe. Les chercheurs n'ont pas observé de différences pharmacocinétiques majeures entre les deux populations (33,48). L'essai clinique a été poursuivi en dose fixe et le Pertuzumab a obtenu son AMM dans le cancer du sein HER2+, selon le schéma posologique du deuxième groupe. Par la suite, un certain nombre de spécialités d'anticorps monoclonaux ont obtenu l'AMM en dose fixe, parmi les derniers en date nous retrouvons le Daratumumab et l'association fixe Pertuzumab/Trastumab, tous les deux par voie sous-cutanée.

Cependant, contrairement aux anticorps monoclonaux, il est plus difficile avec les cytotoxiques de limiter la variabilité interindividuelle de la réponse avec une dose fixe par rapport à une dose calculée selon un paramètre morphologique. Une étude pharmacocinétique, rétrospective, a analysé la CL de 6 anticancéreux : Cisplatine, Docétaxel, Doxorubicine, Irinotécan, Paclitaxel et Topotécan. L'objectif de cette étude est de comparer la variabilité interindividuelle selon que les doses soient calculées avec la SC ou qu'elles soient fixes. Pour 4 d'entre eux, à savoir Cisplatine, Docétaxel, Paclitaxel, et Topotécan, la dose fixe entraînait plus de variabilités interindividuelles des paramètres pharmacocinétiques (ASC et CL) que la dose calculée selon la SC (39). Dans tous les cas, la généralisation de l'utilisation de doses fixes nécessiterait des études randomisées de non-infériorité de celles-ci par rapport à des doses calculées selon la SC (49).

Le développement de l'utilisation de la voie *per os* pour l'administration d'anticancéreux a impliqué une modification des posologies, notamment à cause de contraintes liées à la galénique ou à la modification de la pharmacocinétique liée à la voie orale. Par exemple, la Capécitabine est une prodrogue du 5-Fluorouracile (5-Fu), adaptée à une prise par voie orale. Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) définit des posologies en fonction de la SC. Néanmoins, il n'existe à l'heure actuelle que 2 dosages de Capécitabine, à 150 et 500 mg. Or, les comprimés n'étant pas sécables, il n'est pas possible d'ajuster la posologie au milligramme près, comme il est possible de le faire avec le 5-Fu, homologue injectable. Des abaques permettant d'ajuster le nombre de comprimés à prendre en fonction de la SC sont donc mises à disposition dans les monographies, avec des arrondis de doses ne dépassant pas 5% de la dose théorique calculée selon la SC.

Par ailleurs, pour pallier à l'imprécision liée à l'utilisation de la SC dans la détermination des doses d'anticancéreux, des méthodes alternatives sont retrouvées dans la littérature :

- La mesure des paramètres PK (Aire Sous la Courbe (ASC)) ou le dosage plasmatique de l'anticancéreux en vue de mesurer l'exposition au médicament

- Le génotypage, ou le phénotypage d'enzymes et de transporteurs impliqués dans le métabolisme (33,40,49)

Le calcul d'une dose selon l'ASC n'est possible que pour les cytotoxiques à élimination rénale, pour lesquels on peut prédire la CL du médicament grâce aux caractéristiques du patient (âge, sexe, Débit de Filtration Glomérulaire (DFG)) (49). Le Carboplatine est un bon exemple, car la filtration glomérulaire est responsable de la majorité de son élimination, et celle-ci est estimable à l'aide de la CL à la créatinine. Des études pharmacocinétiques, telles que celles de Calvert (50) ou de Chatelut et Thomas (51), ont permis d'établir des formules pour individualiser la dose de Carboplatine en fonction de l'ASC et donc de l'exposition recherchée. Pour le Méthotrexate, lorsqu'il est utilisé à fortes doses en IV, le dosage sanguin après 48h permet d'identifier les patients à haut risque présentant un défaut d'excrétion. Cela permet de réduire leurs doses pour les cures suivantes et/ou de majorer les prémédications favorisent l'élimination du Méthotrexate : hyperhydratation, folinate de calcium, bicarbonate... Le tout permettant de réduire les toxicités importantes (9). Ces modes de calcul de doses sont utilisés en routine et figurent aux RCP de ces médicaments.

Une analyse génotypique ou phénotypique peut s'avérer primordiale dans certaines situations où un déficit en une enzyme ou un transporteur peut induire ou majorer des toxicités. C'est le cas pour les fluoropyrimidines, majoritairement représentées par le 5-Fu et la Capécitabine. Ces médicaments peuvent induire des toxicités sévères, dont l'incidence est estimée aux alentours de 20-25 %. Elles peuvent être létales dans certains cas, avec une incidence mal connue, comprise entre 0,1 et 1 %. Certaines de ces toxicités sont liées à un déficit d'activité, qui peut être partiel ou complet, de la DihydroPyrimidine Déshydrogénase (DPD), enzyme ubiquitaire responsable de l'élimination de plus de 80 % des fluoropyrimidines. La HAS et l'INCa ont exprimé un consensus sur la nécessité d'assurer, autant que possible, la détection des patients présentant un déficit complet en DPD. Cependant, le génotypage tel que proposé actuellement, c'est-à-dire une recherche ciblée de 3 ou 4 variants, ne peut permettre d'identifier qu'un très faible nombre de patients déficitaires en DPD. Il conviendrait d'améliorer ses performances par l'identification et la validation d'un plus grand nombre de variants avant d'envisager la diffusion de ce test à large échelle. Par conséquent, l'approche phénotypique grâce à la mesure de l'uracilémie doit être privilégiée en routine, car elle évalue l'activité fonctionnelle de l'enzyme indépendamment des facteurs génétiques pouvant l'impacter (52).

Cependant, le génotypage, le phénotypage et le suivi thérapeutique plasmatique des concentrations ne peuvent être généralisés à tous les anticancéreux. Ces analyses sont souvent trop contraignantes et coûteuses pour une utilisation systématique. De plus, l'approche génotypique et phénotypique ne concerne que peu de patients sous chimiothérapie et toutes les voies métaboliques des cytotoxiques n'ont pas encore été explorées. En ce qui concerne le dosage plasmatique des anticancéreux, des études permettant d'établir une relation concentration sanguine et effet des anticancéreux devraient être réalisées pour une application en routine.

Ainsi, la commercialisation de doses fixes pour certains anticorps monoclonaux, ou de cytotoxiques *per os* pourrait ouvrir de nouvelles perspectives de détermination des doses. Toutefois, une approche intermédiaire, moins radicale que la dose fixe se démocratise : la standardisation des doses ou DB. C'est une approche où les doses sont groupées en gammes de doses, mais où le calcul de celles-ci reste basé sur la SC. En effet, même si cette mesure manque de précision et ne permet pas de prédire l'activité d'un médicament, le calcul des doses selon SC persiste comme outil de référence dans la détermination des doses

d'anticancéreux. Il est utilisé dans la plupart des essais cliniques et figure dans le RCP. De ce fait, tant qu'il n'existe pas d'alternative efficace à la SC prouvée par des études de non-infériorité, voire de supériorité, le DB constitue une option intéressante.

I.3.2. Principe du Dose Banding

Le concept de DB est né au Royaume-Uni, fin des années 90. Depuis, il y est largement utilisé pour la préparation de chimiothérapies pour les patients hospitalisés et en ambulatoire (53). Dans le DB, les doses d'anticancéreux IV sont calculées individuellement sur la base de la SC. Ensuite, après accord entre les prescripteurs et les pharmaciens, ces doses sont ajustées à des intervalles de doses ou « bandes ». Le point médian de chaque bande est une Dose Standard (DS) prédéterminée fournie par une ou plusieurs seringues préremplies. La variation maximale de l'ajustement, entre la DS et les doses calculées selon la SC, est généralement fixée de façon arbitraire à 5 %. L'objectif du DB est de systématiser la pratique d'arrondi en s'appuyant sur la clinique et la concentration du produit, afin de ne proposer qu'une seule dose par intervalles de SC définis. Le tout en vue d'améliorer la logistique de mise à disposition des chimiothérapies (54,55).

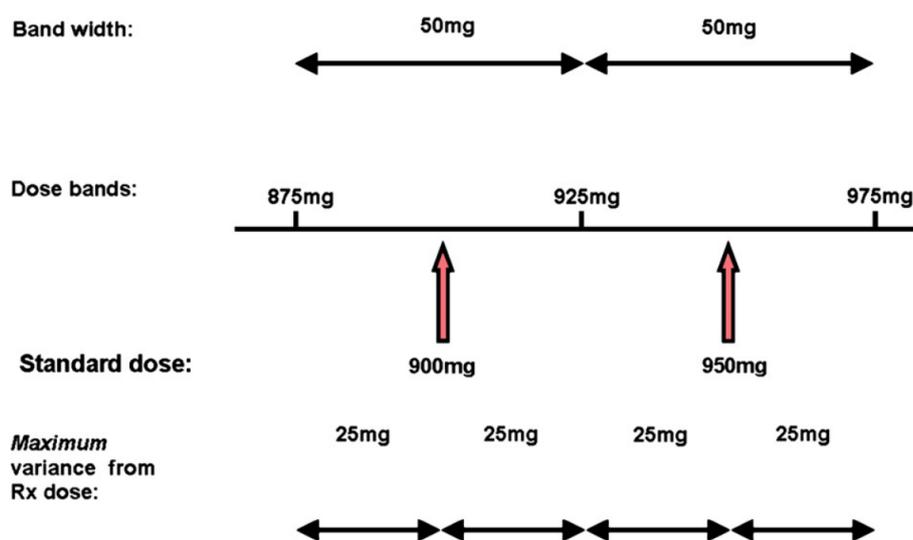


Figure 5 : Exemple de schéma de standardisation de doses, d'après Kaestner & Sewell (56)

Intervalles de dose (band)	Dose standard	SC comprise entre pour dose à 500 mg/m ²
825 mg – 874 mg	850 mg	1,65 – 1,75 m ²
875 mg – 924 mg	900 mg	1,75 – 1,85 m ²
925 mg – 974 mg	950 mg	1,85 – 1,95 m ²

Tableau 5 : Schéma de standardisation de doses : exemple du Cyclophosphamide

Le principe du DB est illustré ci-dessus, dans les Figure et Tableau 5. En prenant l'exemple du Cyclophosphamide prescrit à une posologie de 500 mg/m², une SC à 1,72 m² nécessiterait

une dose de 860 mg. Avec la standardisation la dose serait arrondie à 850 mg. Selon ce principe, l'écart entre la DS et les bornes de chaque bande ne dépasse pas 5%.

Une variante dans la détermination des bandes a par la suite été proposée : le DB logarithmique. Cette méthode permet de conserver une variance fixe entre dose calculée et dose standardisée, de sorte que les patients recevant des doses plus faibles ou fortes d'anticancéreux, soient sujets au même écart par rapport à la dose calculée (57). Cette méthode est illustrée dans la figure 6, ci-dessous :

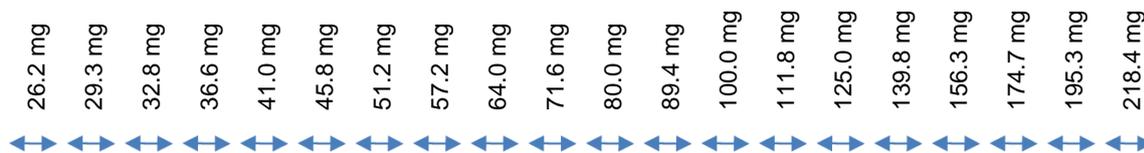


Figure 6 : Séquence logarithmique de DS proposée par Zavery & Marsh. (33,57)

Le principal avantage de cette méthode est qu'elle permet un seul schéma de standardisation applicable à l'ensemble des agents anticancéreux. Elle permet de ne pas s'écarter de plus de 6% de la dose théorique, lorsque la dose calculée est arrondie à la dose la plus proche sur l'échelle logarithmique. Il y a une relation cohérente entre les doses, cela simplifie l'arrondi des doses par les prescripteurs et donc diminue le risque d'erreurs. Cependant, les doses obtenues selon ce schéma logarithmique sont plus difficiles d'usage que des chiffres adaptés à l'unité, la dizaine ou la centaine. D'une part pour le prescripteur, cela nécessite un changement plus important des pratiques et donc un temps d'adaptation plus long. D'autre part pour la préparation, les doses proposées ne sont pas adaptées aux méthodes de reconstitution usuelle. En effet, les décimales ne peuvent pas être prélevées avec précision par les seringues de gros volumes. (9,33,43)

I.3.3. Pertinence

L'arrondi des doses de chimiothérapie à une dose supérieure ou inférieure s'observe déjà en pratique. Premièrement lors de la prescription, selon la valeur de la SC, certains praticiens arrondissent les doses calculées à la décimale, voire à l'unité. Ensuite, lors de la préparation les volumes de cytotoxiques prélevés peuvent également être arrondis afin de rendre la mesure possible selon la concentration de la spécialité utilisée et la précision du matériel de préparation.

Le concept de DB repose donc sur le fait que les doses réellement reçues par les patients ne sont pas des doses personnalisées. En effet, comme vu précédemment, il est très compliqué de déterminer avec précision la SC du patient et d'autre part, ce mode de calcul des posologies d'anticancéreux ne permet pas de s'affranchir des variabilités interindividuelles. A partir de ce constat, la remise en cause de cette volonté de prescrire une posologie précise, au milligramme près, en fonction de cette SC, est légitime. Cela conforte également l'idée de mettre en place des DS.

De plus, en cancérologie, la prescription s'effectue par le biais de protocoles thérapeutiques. Les patients inclus dans un même protocole recevront les mêmes produits, sur les mêmes durées, aux mêmes intervalles, et à des doses adaptées à leur SC. A mesure que le protocole

sera utilisé, des profils de patients pourront se dégager, avec des doses calculées similaires. Cela conforte donc l'idée de cibler certaines doses à préparer d'avance.

I.3.4. Champs d'application du Dose Banding

La standardisation des doses s'applique donc au domaine de la cancérologie. Elle permet de s'affranchir de la problématique de la prescription au milligramme près, rendant difficile la réattribution de la préparation en cas de non-administration à un patient donné. Tous les agents anticancéreux ne peuvent pas être standardisés, des critères tels que la stabilité physico-chimique et la fréquence de prescription au sein de l'établissement doivent être pris en compte lors de la mise en place d'un système de standardisation. (33,54)

Néanmoins, elle ne s'applique pas à des populations plus spécifiques telles que la pédiatrie, ou chez les patients adultes ayant des poids extrêmes (cachexie/obésité), à cause des variations morphologiques importantes d'un patient à l'autre. Par conséquent, il est difficile d'obtenir une cohorte homogène chez ces patients. De plus, la standardisation ne s'applique pas non plus aux essais cliniques, sauf s'il s'agit d'un essai où le promoteur ne fournit pas le produit à l'essai, et qu'il accepte que le médicament soit préparé selon les pratiques du centre.

Au-delà de la cancérologie, le DB peut s'appliquer à d'autres classes thérapeutiques. L'Institute for Safe Medication Practices préconise la standardisation des doses et l'automatisation de la préparation des médicaments à marge thérapeutique étroite de façon générale, afin de réduire les risques d'EM (58). C'est pourquoi se développent les « Central Intravenous Additive Services » (CIVAS), services de préparation centralisée de médicaments injectables, pour lesquels il (n') existe :

- Aucune forme adaptée (pédiatrie)
- Un risque d'erreur lors de la préparation ou de l'administration (erreur de dilution, incompatibilité avec le contenant)
- Un risque microbiologique pour des voies d'administration à haut risque (intrathécale, intraoculaire)
- Un risque de toxicité pour le personnel (cytotoxiques)

Parmi les médicaments concernés, il est possible de citer les anti-infectieux, les antiémétiques, les antalgiques, ou encore le chlorure de potassium injectable.

Par ailleurs, la préparation standardisée et centralisée de principe actifs onéreux peut également être intéressante dans une optique de maîtrise des coûts, sans forcément qu'il y ait de risque pour le manipulateur ou l'environnement. Mais dans tous les cas, la centralisation nécessite du personnel dédié et du matériel adapté (33).

La standardisation des doses de médicaments injectables stériles faciliterait également la robotisation de la fabrication afin d'améliorer la qualité des préparations en étant plus précis, reproductible, et plus rapide que l'humain (33).

I.3.5. Statut juridique des doses standard

En France, les BPP de 2007 définissent deux types de préparations réalisables dans les unités de pharmacotechnie :

- La préparation hospitalière : « tout médicament, à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5 du Code de la Santé Publique (CSP), en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée dans une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé, ou par l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé autorisé en application de l'article L. 5124-9 du CSP. Les préparations hospitalières sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par une pharmacie à usage intérieur dudit établissement. Elles font l'objet d'une déclaration auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, dans des conditions définies par arrêté du ministre chargé de la santé (2° de l'article L.5121-1 du CSP et arrêté du 29 décembre 2003, fixant le contenu du dossier de déclaration des préparations hospitalières) »
- La préparation magistrale : « tout médicament préparé extemporanément au vu de la prescription destinée à un malade déterminé soit dans la pharmacie dispensatrice, soit, dans des conditions définies par décret, dans une pharmacie à laquelle celle-ci confie l'exécution de la préparation par un contrat écrit et qui est soumise pour l'exercice de cette activité de sous-traitance à une autorisation préalable délivrée par le représentant de l'Etat dans le département après avis du directeur régional des Affaires Sanitaires et Sociales (1° de l'article L.5121-1 du CSP) ». (21)

La dernière version des BPP date de 2007, le concept de DB n'était pas encore déployé en France, le statut des préparations standardisées n'a donc été envisagé par les BPP.

A l'heure actuelle, ces préparations standardisées s'inscrivent dans un flou réglementaire qui pourrait évoluer à mesure que le concept continue de se développer sur le territoire. Pour le moment, le statut des préparations de DS découlera du processus de préparation mis en place au sein de chaque centre, et de la démarche d'analyse de risques réalisée (13). A titre d'exemple, l'utilisation d'une pompe de répartition permettrait la constitution d'un lot avec un mélange réparti en préparations unitaires homogènes. Ce processus serait compatible avec l'appellation de préparation hospitalière. Dans le cas contraire, la préparation manuelle d'une série de préparations d'affilée, avec à chaque fois un numéro d'ordonnancier spécifique serait plutôt en faveur d'une appellation de préparation magistrale.

I.3.6. Etat des lieux sur l'utilisation du Dose Banding

I.3.6.1. La Grande Bretagne : berceau du Dose Banding

A la fin des années 1990, confrontés à la problématique de délais importants de mise à disposition des chimiothérapies, parfois supérieurs à 4h, l'équipe de James Baker de l'Hôpital Universitaire de Birmingham entreprend des démarches de rationalisation de la production des perfusions d'anticancéreux. La solution envisagée fut la préparation anticipée des chimiothérapies avec établissement d'un système de doses standardisées fondé sur la SC. Ce concept a été appliqué sur leur protocole le plus fréquemment utilisé : le CMF (Cyclophosphamide, Méthotrexate et 5-FU) dans le cancer du sein. Des seringues de méthotrexate et de 5-FU étaient alors fournies directement par le laboratoire Baxter. La pharmacie était en charge de leur étiquetage avant dispensation au service de soins. La mise en place du concept a permis de standardiser 95% de la production et de réduire le délai de délivrance des chimiothérapies à 15 minutes, mais également d'augmenter le nombre de patients traités. (59)

La définition du DB a ensuite été proposée par Richard Plumridge et Graham Sewell, en 2001, en reprenant les travaux effectués à Birmingham. La notion de nécessité d'une stabilité microbiologique et physicochimique a été introduite. Ils ajoutent la Doxorubicine et l'Epirubicine aux principes actifs éligibles, au vu de la fréquence de leur prescription et de leurs données de stabilité. En parallèle, ils réalisent des études de stabilité sur le Carboplatine afin de permettre sa standardisation. (55)

Le concept se généralise au fil des années en Grande Bretagne. En 2010, le réseau des pharmaciens oncologiques anglais propose un guide pour la mise en place du DB dans les UPA. D'après ce guide tout médicament dont la posologie est en mg/m², ayant une stabilité physicochimique à long terme et étant fréquemment utilisé, peut être éligible à la standardisation. (42,43)

En 2013, le réseau oncologique d'Angleterre du Nord édite, sous l'égide du National Health System (NHS), des recommandations pour le DB en chimiothérapie. Ils placent alors la stabilité des produits comme étant la clé pour standardiser la fabrication d'un agent anticancéreux et proposent comme candidats :

- Des cytotoxiques : Carboplatine, Cyclophosphamide, Doxorubicine, Epirubicine, 5-FU (bolus et infuseurs), Gemcitabine, Méthotrexate, Oxaliplatine et Paclitaxel
- Des anticorps monoclonaux : Rituximab et Trastuzumab. (43,60)

En 2016, le réseau annonçait l'implantation du concept à l'échelle nationale et propose des tables d'aides à la mise en place. L'initiative concerne les 19 molécules les plus couramment utilisées. (61)

I.3.6.2. Exportation du concept à l'internationale

Un certain nombre de retours d'expérience, décrivant la mise en place de la standardisation de doses au sein de PUI, ont été publiés dans la littérature : Danemark (Copenhague), Suisse (CHU de Lausanne), Ecosse (Edimbourg), Italie (Milan), Canada (Juravinski), Belgique (CHU de Dinant), Australie, Etats-Unis... (33,44,62–65)

La PUI du CHU de Nancy a réalisé une enquête sur la pratique du DB et les modalités d'instauration du concept dans le monde. Cette enquête a été incluse dans des travaux de thèse, datant de 2014 (43). Un questionnaire a été diffusé via la newsletter d'Infostab[®], association française publiant Stabilis[®], base de données internationale concernant les stabilités des médicaments. Elle est traduite en 26 langues. Les retours provenaient essentiellement d'Europe (90%), mais des pharmaciens d'Amérique et d'Asie ont également participé à l'enquête. Parmi les retours, 61% déclarent préparer des anticancéreux à l'avance, 13% utilisent le concept du DB et 16% prescrivent et préparent nominativement à l'avance des DS. Les auteurs soulignent des biais dans leur méthode de sélection, qui sous-estime très probablement l'état d'implantation du DB. Par exemple, ils n'ont reçu que très peu de retour de Grande-Bretagne, alors qu'au même moment des recommandations nationales tendaient à la généralisation du concept. Cependant, il est intéressant de constater la préparation anticipée est une pratique relativement répandue. De plus, il ressort de leur enquête que les pharmaciens responsables de petites UPA pensent, souvent à tort, que le DB est une pratique réservée aux pharmacies ayant une production conséquente, et ne voient alors que peu d'intérêt à l'appliquer. Un nouvel état des lieux permettrait d'avoir des données actualisées sur le déploiement du DB et autres méthodes d'optimisation de production.

Plus récemment, l'HOPA (Hematology/ Oncology Pharmacy Association) a publié en 2019 des recommandations sur les arrondis de doses des médicaments anticancéreux (66) :

- Cytotoxiques : écarts de dose pouvant aller jusqu'à 10 % de la dose théorique. Rationnel : écarts bien inférieurs aux ajustements des 20 à 30% appliqués afin d'améliorer la tolérance ou la réponse thérapeutique du patient
- Anticorps monoclonaux : arrondi 10% de la dose prescrite ou au flacon lorsque c'est possible. Rationnel : marge thérapeutique supérieure aux cytotoxiques, processus de fabrication complexe et coûteux, absence de conservateurs pour certaines spécialités avec pour conséquence une DLU courte
- Immunoconjugués cytotoxiques/ anticorps conjugués à un médicament :
 - o Classification possible parmi les anticorps, de par la délivrance ciblée du cytotoxique à la cellule tumorale, mais également possible parmi les cytotoxiques devant le potentiel toxique de la molécule transportée
 - o L'HOPA privilégie un arrondi similaire aux cytotoxiques car l'index thérapeutique plus étroit que celui des anticorps monoclonaux

En définitive, l'HOPA préconise un arrondi de 10% pour les médicaments anticancéreux. Malgré la posologie prescrite selon la SC, l'effet d'un arrondi de dose de 10% sur les ASC sera généralement éclipsé par le degré de variabilité pharmacocinétique interindividuelle qui déterminera l'exposition systémique aux médicaments. De plus, un arrondi commun permet une harmonisation des pratiques.

I.3.6.3. Le Dose Banding en France

Le DB a commencé à se développer en France vers la fin des années 2000. L'Institut Curie et l'Hôpital Saint-Louis à Paris ont travaillé conjointement sur la standardisation des doses de chimiothérapies à partir de 2007. Les deux équipes ont tout d'abord réalisé une étude de faisabilité sur le concept du DB classique, en l'adaptant à leur pratique. Leur méthode a consisté en une étude de la répartition des doses prescrites, sur un an, des principes actifs sélectionnés et, dans un deuxième temps, de déterminer des DS. Certaines doses étant plus prescrites que d'autres, un intervalle de +/- 5% autour de ces doses a été fixé. Pour les DCI ayant plus de 5 doses qui apparaissent comme les plus prescrites, une variation de +/- 10% est acceptée afin d'avoir au maximum 5 DS couvrant un maximum de doses (> 60%). L'arrondi de dose est également discuté avec les cliniciens (généralement selon la toxicité et les protocoles). L'acceptation par le corps médical est une étape essentielle à la mise en place de la standardisation des doses (54). Le modèle anglais a été adapté, car l'utilisation de plusieurs seringues pour le même principe actif, est une pratique jugée à risques. Le conditionnement en une seule poche apparaît comme plus sécurisant et modifie moins les pratiques habituelles du personnel de soins (54).

Dans leur premier retour d'expérience datant de 2011, aucune plainte n'a été enregistrée par les prescripteurs. Le déploiement de ce nouveau concept a permis de réduire le temps de mise à disposition des poches de chimiothérapies : 20 minutes grâce aux DS vs. 1 heure en moyenne. La totalité des DS retournées à la pharmacie ont pu être réattribuées, contre 71% pour les doses non standard. La préparation des DS représentait 36,7% de l'ensemble des préparations. A l'Institut Curie, la préparation de ces DS est réalisée à l'avance et en petits lots, grâce un robot PharmaHelp® (54). Pour l'hôpital Saint-Louis, les doses sont préparées à l'avance en lot grâce à une pompe péristaltique BAXA Repeater® (67).

D'autres hôpitaux français ont expérimenté le DB durant cette période. C'est le cas de la pharmacie du Centre Hospitalier Régional (CHR) de Metz-Thionville. La PUI a publié une étude pilote en 2010, décrivant la mise en place de la standardisation des doses de 5-FU. L'équipe a décidé de suivre le concept original en associant plusieurs seringues pour couvrir la dose à administrer. Ainsi, 3 dosages différents ont été choisis (100 mg, 600 mg et 800 mg), qui permettaient de couvrir des doses allant de 570 à 975 mg avec des arrondies de 5%. (68)

Par la suite, de nombreux centres du territoire ont publié des retours d'expérience sur la mise en place de la standardisation des doses au sein de leurs unités de pharmacotechnie que ce soit en région parisienne ou à Nancy, Clermont-Ferrand, Bordeaux, Marseille... (9,33,43,69) Les travaux portent sur l'application du concept sur les cytotoxiques, les anticorps monoclonaux (y compris sur des molécules utilisées hors-cancérologie, ex : Infliximab (33)) ou les antiinfectieux (33).

Les différentes expériences nationales et internationales ont permis de souligner les principaux avantages et limites du concept de DB.

I.3.7. Avantages et limites du Dose Banding

I.3.7.1. Avantages

La standardisation des doses permet une anticipation des préparations de chimiothérapie par les UPA, permettant :

- Une réduction considérable du temps de mise à disposition des préparations et donc de diminuer le temps d'attente des patients (54–56)
- Une optimisation des conditions et du flux des préparations : une production de DS dans des périodes à plus faible activité permet un lissage de celle-ci ce qui :
 - Limite le travail à flux tendu : accumulation des charges de travail à certains horaires, source de stress, de retards et donc d'augmentation des délais d'attente des patients
 - Permet une planification de la charge de travail, sous forme de campagne de production
 - Sécurise la production en limitant le risque d'erreur et de contamination croisée (70)
 - Favorise le maintien de la qualité des prestations tout en absorbant une augmentation de l'activité avec un effectif constant (9,33,37,63)
- Une réduction des coûts grâce à :
 - La possible réattribution des poches non administrées, sous condition d'une bonne conservation (71)
 - La gestion optimisée des reliquats, des flacons et du matériel.

L'instauration des DS dans un centre anticancéreux britannique a réduit le gaspillage de cytotoxique de 100% (72). Une étude pharmaco-économique du Pr Sewell (Royaume Uni), a mis en évidence une économie de 12£ (soit 17€) par patient pour une cure de CHOP (Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine et Prednisone), due à la préparation en série et

à la diminution des pertes de produits (72). Vandyke *et al.* ont quantifié à près de 200 000\$ (environ 180 000€) d'économie sur 1 an grâce à la mise en place de l'arrondi systématique des antinéoplasiques (cytotoxiques et anticorps monoclonaux). Leurs six spécialités d'anticorps monoclonaux représentaient environ 7 % des doses totales analysées et 78 % des coûts évités.

Par ailleurs, l'approximation supplémentaire liée à la standardisation, en plus de l'imprécision du calcul de dose selon la SC pourrait être un obstacle pour certains prescripteurs, notamment pour les molécules à marge thérapeutique étroite. Cependant des études publiées, utilisant les paramètres pharmacocinétiques comme paramètres de substitution des résultats cliniques, indiquent qu'il n'existe pas de différence d'exposition lors de l'administration de doses standardisées ou individualisées selon la SC. (9,39)

La mise en place du DB est donc souvent proposée, pour tous ces avantages, ainsi que pour faciliter l'adoption de nouvelles technologies en vue d'une robotisation de la production. Elle aura pour but d'améliorer d'avantage la qualité des préparations, notamment grâce à :

- L'augmentation de la précision et de la reproductibilité
- La réduction du risque d'erreurs liées aux répétitions
- La diminution les troubles musculosquelettiques (TMS) des PPH (9,54)

I.3.7.2. Limites

Le concept de BD comporte cependant quelques limites :

- Concept inadapté à certaines situations :
 - o Oncologie pédiatrique : variations de la SC et du poids trop importante d'un enfant à l'autre, volumes de préparation inférieurs à celui de la population adulte
 - o Poids extrêmes chez la population adulte, il semble préférable chez les sujets obèses, ou au contraire cachectiques, de recourir à une méthode de calcul de dose individuelle
 - o Essais cliniques : peu d'essais cliniques intègrent les DS dans leurs protocoles d'emblée (9)
- Concept plus difficilement applicable pour les plus petites unités de production. En effet, pour que l'application de la préparation puisse être anticipée, il faut que :
 - o Les médicaments ciblés fassent l'objet d'un volume de production suffisamment important
 - o La gamme de dosages fabriqués ne soit pas être trop étendue pour limiter le nombre de DS mises en place, de sorte à en faciliter la gestion et la réattribution avant la date de péremption
- Concept non applicable à toutes les molécules :
 - o La DCI considérée doit avoir une stabilité relativement étendue après reconstitution et dilution pour permettre un stockage sur une longue durée (54)
 - o Risque d'écart trop important pour les molécules à marge thérapeutique très étroite et à administration multiple comme le Busulfan, utilisé pour le

conditionnement pré-greffe. Si les 5 injections sont arrondies à 5%, l'écart total de la dose sera de 25%.

- Concept pouvant générer de nouveaux risques :
 - Concept initial : au Royaume-Uni, les DS peuvent être fabriquées en seringues à associer entre elles pour constituer la dose à administrer au patient. Cependant, la pratique est à risque d'erreurs tout au long du circuit (oublis ou mauvaises associations de seringues)
 - Validation médicale devenant automatique avec une vérification de l'attribution d'une DS prévalant sur la validation de la dose thérapeutique
 - Complexification du circuit des anticancéreux, avec ajout d'une étape d'attribution de la préparation standardisée, qu'il convient de sécuriser
 - Risque de TMS chez les PPH en cas de préparation manuelle anticipée (augmentation de l'activité et gestes répétitifs) (32)

- Concept pouvant générer des surcoûts :
 - En cas d'application à des principes actifs onéreux. Il est primordial de bien prévoir les tailles des stocks pour ne pas induire des pertes faute de dispensation avant la date limite de péremption
 - Avec la robotisation de la préparation des DS : les coûts engendrés par les automates (achat, maintenance, consommables) sont à évaluer au regard des économies générées par les DS, de l'augmentation de productivité et de l'assurance qualité.

La standardisation des doses apparaît donc comme un levier d'amélioration du circuit de préparation et de dispensation des anticancéreux injectables, dans la mesure où des doses prêtes à l'emploi présenteraient l'avantage d'une disponibilité immédiate pour le patient (56,73). De plus, les temps de préparation sont optimisés lors de la réalisation de la même dose en série. Cela permet de diminuer, voire d'éliminer le gaspillage, la contamination croisée et de limiter le risque d'erreur, notamment dans les cas où la préparation est automatisée (56).

Dans ce contexte, le concept de DB peut constituer un support pour établir une rationalisation de la production de médicaments anticancéreux, en particulier dans les centres où la charge de travail liée à la chimiothérapie est accrue (56). Le principal objectif est de réduire le temps d'attente des patients et d'améliorer les flux d'activité à la pharmacie. Des avantages supplémentaires peuvent également être trouvés, tels que la réduction des risques d'EM, la réduction du gaspillage de médicaments et la facilitation de la réattribution des poches non administrées.

II. Travaux personnels : analyse de risques et mise en application d'un circuit de doses standard à l'Institut Curie, site de Saint-Cloud

II.1. Contexte

II.1.1. Description générale

II.1.1.1. L'Institut Curie

L'Institut Curie est issu de la fusion, en 1978, de l'Institut du Radium (créé en 1909) et de la Fondation Curie (créée en 1920, reconnue d'utilité publique en 1921). Les statuts issus de cette fusion prévoient deux sections distinctes :

- Une section médicale, reprenant exactement le périmètre pris en charge par la Fondation Curie, avec un statut « d'assimilé » Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) et sous tutelle du ministère de la santé
- Une section recherche, avec un mode de fonctionnement et des rattachements administratifs qui lui sont propres, sous tutelle du ministère de la recherche et de l'enseignement supérieur.

L'Institut Curie est un centre de référence pour le traitement des cancers du sein, de l'œil et pédiatriques. Il assure la prise en charge d'autres pathologies cancéreuses, y compris les plus rares : cancers gynécologiques, prostatiques, digestifs, cervico-faciaux, pulmonaires, sarcomes, hématologiques... Il accueille plus de 10 000 nouveaux patients par an (10 998 en 2020, 11 591 en 2019). L'ensemble des activités menées par l'Institut Curie est réparti sur trois sites :

- Paris :
 - o Pathologies traitées : sénologie, pneumologie, gynécologie, ophtalmologie, pédiatrie, hématologie, digestifs, sarcome, prostate, ORL
 - o Capacité : 77 lits de chirurgie, dont 14 en ambulatoire, 146 lits de médecine (onco-hématologie adulte et pédiatrique, essais cliniques, soins de support), dont 44 en ambulatoire
- Orsay : site spécialisé dans le traitement par radiothérapie et protonthérapie
- Saint-Cloud :
 - o Pathologies traitées : sénologie, hématologie, digestifs, gynécologie
 - o Capacité : 33 lits de chirurgie, dont 8 en ambulatoire, 103 lits de médecine (onco-hématologie adulte, essais cliniques, soins de support), dont 23 en ambulatoire.

II.1.1.2. Le Département Pharmacie

Les activités pharmaceutiques de la PUI sont réparties sur les sites de Paris et Saint-Cloud. Les deux sites possèdent chacun leur unité de pharmacotechnie :

- Paris : travaux de modernisation de la PUI et installation d'une nouvelle unité de pharmacotechnie en 2021 :
 - o Locaux : ZAC type ISO7/ISO8 comprenant 4 unités de tailles différentes :

- Deux unités dédiées à la préparation des anticancéreux dont les essais cliniques : environ 52 000 préparations par an
 - Une unité de Médicaments de Thérapie Innovante (MTI)
 - Une unité non cytotoxique dédiée à la préparation des mélanges antalgiques
- Equipements :
 - Isolateurs en surpression et dépression en fonction de leur utilisation, dédiés aux préparations de routine, ou aux essais cliniques
 - Un automate de production depuis 2010 (PharmaHelp[®], codéveloppé avec la société Medical Dispensing System (69)).
 - Projet d'installation de 2 nouveaux automates de production
- Saint-Cloud :
 - Unité de Préparation Centralisée en Isotechnie (UPCI) :
 - Environ 32 000 préparations de chimiothérapie et une centaine de préparations pour antalgie intrathécale par an
 - Locaux : ZAC ISO 8 (21)
 - Equipements : trois isolateurs en surpression, un central 4 postes avec stockage, deux isolateurs monopostes (un pour les essais cliniques, un pour les préparations non cytotoxiques d'antalgie intrathécale).

II.1.2. Le circuit des anticancéreux injectables

Le circuit des anticancéreux injectables est entièrement informatisé sur le logiciel Chimio® développé par Computer Engineering.

Tout d'abord, le médecin référent inclut le patient dans un protocole de chimiothérapie, après décision collégiale en réunion de concertation pluridisciplinaire. Ensuite, celui-ci réalise une prescription des anticancéreux lors d'une consultation médicale, en définissant la dose voulue en fonction des caractéristiques morphologiques (taille, poids, SC), biologiques (Numération Formule Sanguine (NFS), CL de la créatinine...) et clinique (état général, comorbidités...), la prise en charge du patient pouvant se faire en HC ou en HDJ. Si l'état clinico-biologique du patient le permet, le prescripteur valide la prescription (« OK CHIMIO ») dans le logiciel Chimio®.

Ensuite, le pharmacien de l'UPAC/UPCI analyse la prescription en fonction des informations disponibles dans le dossier du patient :

- Cohérence avec la stratégie thérapeutique validée,
- Historique du traitement et respect de l'intercure
- Paramètres clinico-biologiques (évolution du poids, NFS, biomarqueurs...)
- Indication des spécialités ayant une prise en charge financière par l'assurance maladie en supplément des tarifs "standard" d'hospitalisation (prise en charge hors-T2A)
- ...

Si tout est correct, le pharmacien effectue une validation pharmaceutique de la prescription, puis de la fiche de fabrication et des étiquettes correspondant aux médicaments à préparer.

Le PPH envoie en stérilisation, au niveau de l'isolateur, tout le nécessaire à la préparation : médicament, solvant, matériel. Il réalise la préparation de l'anticancéreux qui sera contrôlée par double contrôle d'un autre PPH, contrôle caméra (Drugcam®), analytique (spectrométrie Raman, QcPrep®) ou gravimétrie selon le type de molécule, le site (gravimétrie utilisée à Paris, analytique à Saint-Cloud, méthodes progressivement supplantées par le contrôle caméra) et la méthode de production (manuelle ou automatisée).

Une fois la préparation réalisée, elle est libérée par un pharmacien puis dispensée au service de soins pour administration au patient.

L'ensemble de ces étapes est détaillé dans la figure 7 ci-contre.

ANTI-CANCER DRUGS PRESCRIPTION – DISPENSATION – ADMINISTRATION CIRCUIT

UPAC : Paris
UPCI : SC

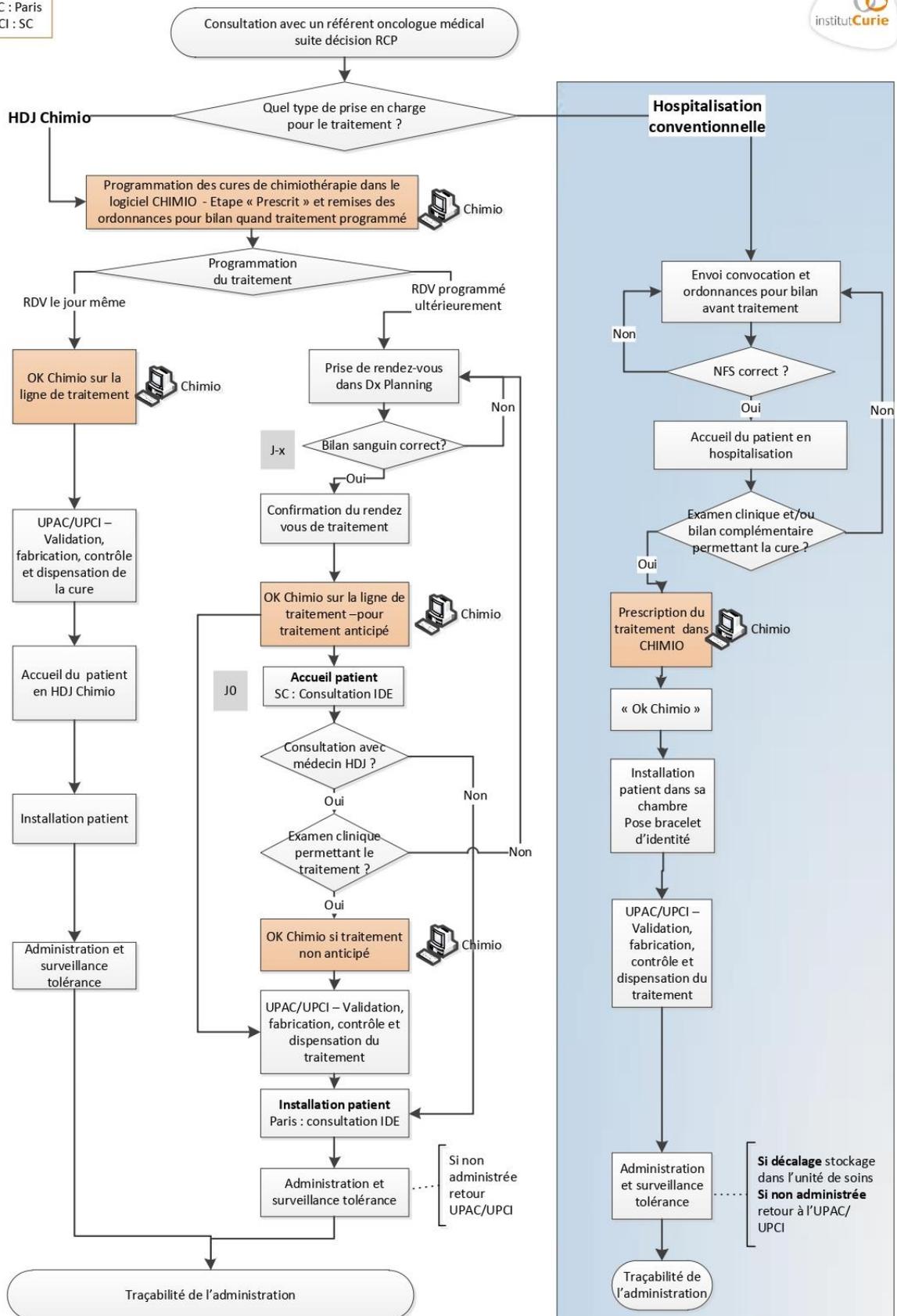


Figure 7 : Circuit général des anticancéreux IV à l'Institut Curie

Pour pallier à la problématique de l'attente du patient et dans un contexte d'augmentation de l'activité à effectif constant, les deux sites ont mis en place des moyens d'optimisation de la mise à disposition des anticancéreux injectables.

Sur le site de Paris, l'organisation médicale implique souvent des préparations en flux tendu. En effet, le patient consulte son médecin référent à chaque cure, pour valider ou non l'administration du jour. En réponse, ont été mis en place :

- La standardisation des doses d'anticancéreux, en 2008 (54)
- L'automatisation de la production en 2010, essentiellement dédiée à la production de DS (32)
- Une analyse en suivant la méthode LEAN management en 2016 (10) :
 - o Appliquée à l'UPAC et à l'HDJ du site de Paris,
 - o Solutions trouvées : améliorer la communication entre les acteurs, développer la formation transversale (PPH/IDE d'HDJ) et création d'un parcours patient informatique visuel pour tous, en y intégrant les étapes de préparation.

A Saint-Cloud, afin de fluidifier les flux en HDJ, le patient est vu par un médecin lors d'une nouvelle inclusion, ou dans le cadre de suivi de protocoles lourds (exemple : cancers digestifs). Sinon, il est vu par un IDE d'orientation. A l'issue de l'interrogatoire, et en l'absence d'éléments d'alerte, le patient est placé en chambre pour recevoir sa cure. Dans le cas contraire, il est vu dans un second temps par un médecin. Les autres solutions trouvées pour améliorer la mise à disposition des anticancéreux injectables ont été les suivantes :

- La prescription anticipée : validation médicale (« OK CHIMIO ») dès réception du bilan biologique :
 - o H48 en oncologie
 - o H24 en hématologie
 - o Organisation de l'analyse pharmaceutique pour permettre la validation anticipée et la dispensation de la préparation la demi-journée avant la venue du patient, si la stabilité la DCI le permet (fin d'après-midi pour le lendemain matin, fin de matinée pour l'après-midi du jour même)
- La préparation anticipée : intercalée dans les creux de production en flux tendu :
 - o Selon les conditions de stabilités
 - o L'essentiel des préparations anticipées est réalisé au moins une demi-journée à l'avance (après-midi pour le lendemain matin ou le matin pour l'après-midi du jour même)
 - o Pour 4 DCI (Paclitaxel, Docétaxel, Gemcitabine, Vinorelbine) cette préparation est même réalisée à l'état prescrit (avant le « OK CHIMIO ») : leur coût et fréquence de prescription permet une réattribution aisée en cas d'annulation.

Cependant, afin de fluidifier d'avantage le circuit de la préparation des anticancéreux et d'harmoniser les pratiques entre les deux sites, une réflexion sur la standardisation des doses à Saint-Cloud a été engagée.

L'objet de ce travail a donc été la mise en place d'un circuit de DS sur le site Saint-Cloud, avec la détermination des DCI éligibles au concept, des doses et intervalles standardisés ; puis leur

présentation aux médecins du centre pour validation et la mise en pratique de ces DS sur le site Saint-Cloud, en coopération avec le site Paris. Afin d'optimiser la mise application du concept, une analyse risque a été réalisée selon la méthode AMDEC.

II.2. Méthode

II.2.1. Analyse de risques

II.2.1.1. Choix de la méthode d'analyse

Au sein de notre établissement, la méthode AMDEC a déjà été utilisée pour évaluer la prise en charge médicamenteuse du patient, mais également pour une analyse de risques de l'anticipation de la prescription des chimiothérapies pour améliorer le flux des patients en HDJ. De plus, comme abordé en première partie, il s'agit actuellement d'une des méthodes d'analyse de risques *a priori* préconisées par l'HAS, qui la positionne en première intention après une analyse de processus (14).

Par conséquent, l'AMDEC semble être la méthode la plus adaptée pour l'élaboration d'une cartographie de risques sur un processus existant. D'une part, au regard des recommandations en vigueur, mais aussi car il s'agit d'une méthode déjà connue par l'équipe. Sa mise en place sera donc plus facilement acceptée et la communication plus simple. Enfin, utiliser une AMDEC permettra une harmonisation des méthodes d'analyse de risques au sein de l'établissement.

II.2.1.2. Constitution du groupe de travail

L'analyse de risques a été effectuée par un groupe de travail, composé de deux pharmaciens et d'un interne en pharmacie, pour la modélisation du circuit DS et la constitution de la grille, avec un accompagnement du responsable qualité du service de Qualité-Gestion des Risques de l'établissement.

Par la suite, les supports ont été présentés à l'ensemble des pharmaciens des 2 sites (Saint-Cloud et Paris), ainsi qu'au cadre de santé préparateur pour perfectionner l'identification, la cotation des risques identifiés et les actions de maîtrise de risque.

II.2.1.3. Construction du circuit de doses standard

Les circuits généraux des chimiothérapies des deux sites (Saint-Cloud et Paris), ainsi que le circuit des DS à Paris ont été analysés. Le concept de DS a été intégré au processus existant à Saint-Cloud à l'aide du logiciel Microsoft Visio®, logiciel de création de diagrammes et de synoptiques. Chaque étape du processus, ainsi que chaque intervenant, ont été représentés.

II.2.1.4. Identification des modes de défaillance potentiels (type, effets, causes)

Chaque paramètre a été déterminé à l'aide des documents et graphiques de la base documentaire du service de Qualité-Gestion des Risques de l'établissement, constituée notamment à partir des recommandations de la HAS (14).

II.2.1.4.1. Criticité brute du risque (ou de l'évènement indésirable)

Après identification, les potentiels modes de défaillance ont été cotés selon la Fréquence d'apparition (F), la Gravité (G) et la Criticité brute (Cb). F et G ont été déterminés avec une échelle à 5 niveaux (tableaux 6 et 7). Cb correspond au produit de F et G, cotée selon une échelle à 3 niveaux (figure et tableau 8).

$$\text{Criticité brute (Cb)} = \text{Fréquence (F)} \times \text{Gravité (G)}$$

Niveau	Fréquence d'apparition
1- Très rare	La cause ne s'est jamais produite ou ne s'est produite qu' une fois sur plusieurs années
2- Rare	Au moins 1 fois / an
3- Occasionnel	Au moins 1 fois / mois
4- Fréquent	Au moins 1 fois / semaine
5- Très fréquent / Habituel	Au moins 1 fois / jour

Tableau 6 : Echelle de fréquence d'apparition des causes

Niveau	Gravité	Exemple
1- Mineure	Conséquences mineures sans préjudice	Retard simple Retard de livraison ou de réalisation d'une prestation sans conséquence Défaut mineur n'affectant pas la qualité du produit ou son utilisation
2- Significative	Incident avec préjudice temporaire	Retard avec désorganisation de la prise en charge Retard de livraison ou de réalisation d'une prestation avec conséquences Dégradation ponctuelle de la qualité du produit / prestation
3- Majeure	Incident avec impact	Report ou prolongation anormale de l'hospitalisation Perte de fonction transitoire Arrêt temporaire (courte durée) de la réalisation du produit ou d'une prestation Dégradation persistante de la qualité du produit / prestation
4- Critique	Conséquences graves	Ré-intervention, Incapacité partielle permanente Arrêt prolongé de la réalisation du produit/prestation
5- Catastrophique	Conséquences très graves	Invalidité permanente, séquelles graves, décès Erreur de résultat biologique Prestation non-réalisée / irréalisable

Tableau 7 : Echelle de gravité des conséquences (G)

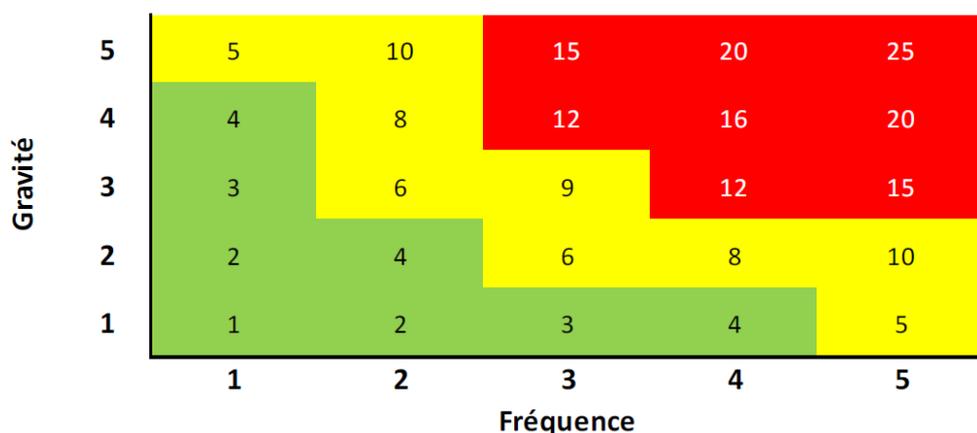


Figure 8 : Matrice de Cb

1 � 4	faible
5 � 10	moyen
12 � 25	�lev�

Tableau 8 : Niveau de Criticité brute Cb

II.2.1.4.2. Actions et niveau de maîtrise du risque (ou de l' v nement indésirable)

Les actions de maîtrise ont été discutées selon le score de Cb obtenu, elles peuvent être de typologie différente : préventive, détective et curative. La mise en place de ces actions aboutit dans un deuxième temps à un niveau de maîtrise du risque (tableau 9).

Niveau	Maîtrise
1- Très bon	On sait faire face, bonne maîtrise : plans avec exercices et formations, veille, contrôle, amélioration continue
2- Bon	On a tout prévu : plans d'actions en place avec indicateurs
3- Moyen	On a organisé : organisation en place sans évaluation
4- Faible	On est en alerte : quelques actions mais insuffisantes – veille mais sans actions
5- Mauvais / Inexistant	On découvre le risque : aucune action en place – �tudes en cours – actions inefficaces

Tableau 9 : Echelle de Maîtrise du risque (M)

II.2.2.2. Sélection des DCI

La sélection des DCI a été réalisée selon les mêmes critères que pour la première étude, réalisée sur le site de Paris (54) :

- Critère principal : volume annuel de préparations supérieur à 250
- Critère secondaire : stabilité physicochimique étendue, supérieure à 14 jours.

Ainsi, après extraction de l'ordonnancier des chimiothérapies préparées sur l'année 2020 via le logiciel Chimio[®], la production de chaque DCI a été quantifiée sur l'année. Ensuite les données de stabilité physicochimique disponibles dans la littérature ont été analysées (RCP (74), Stabilis[®] (75)).

Enfin, les données utiles pour la détermination des doses et intervalles de doses ont été compilées. Ces données étaient relatives aux :

- DCI : quantité annuelle produite, posologie, précautions d'emploi et informations relatives au surdosage
- Spécialités référencées : fournisseur, volume, concentration, données de stabilité.

II.2.2.3. Détermination des doses standard et gammes de doses

Nous avons analysé la dispersion des doses pour chaque DCI, identifié les doses les plus fréquemment prescrites puis déterminé un intervalle de doses arbitraire 5% autour de celles-ci. Ensuite, pour obtenir un intervalle continu de DS, des ajustements de ce pourcentage ont été tolérés. En fonction de chaque DCI et de leurs toxicités, nous avons autorisé un écart de :

- 5 à 7 % maximum pour les cytotoxiques et anticorps conjugués
- 10 à 15% maximum pour les anticorps monoclonaux.

Dès que possible, des DS correspondant à des flacons entiers, à des multiples ou à des volumes de prélèvement correspondant à une graduation de seringue, ont été favorisées.

Nous nous sommes définis comme postulat que l'intervalle standardisé doit correspondre à minima à 70% de la production totale de chaque DCI, pour un maximum de 7 DS. Ce postulat pourra être ajusté ensuite en fonction de la vision clinique des prescripteurs.

L'ensemble des molécules sélectionnées, les doses et intervalles retenus a ensuite été discuté et validé avec des médecins expérimentés en prescription et en pharmacologie puis en commission médicale plénière.

III. Résultats

III.1. Analyse de risques

III.1.1. Circuit doses standard

L'intégration du circuit de DS au circuit actuel des anticancéreux à Saint-Cloud a été représenté ci-dessous :

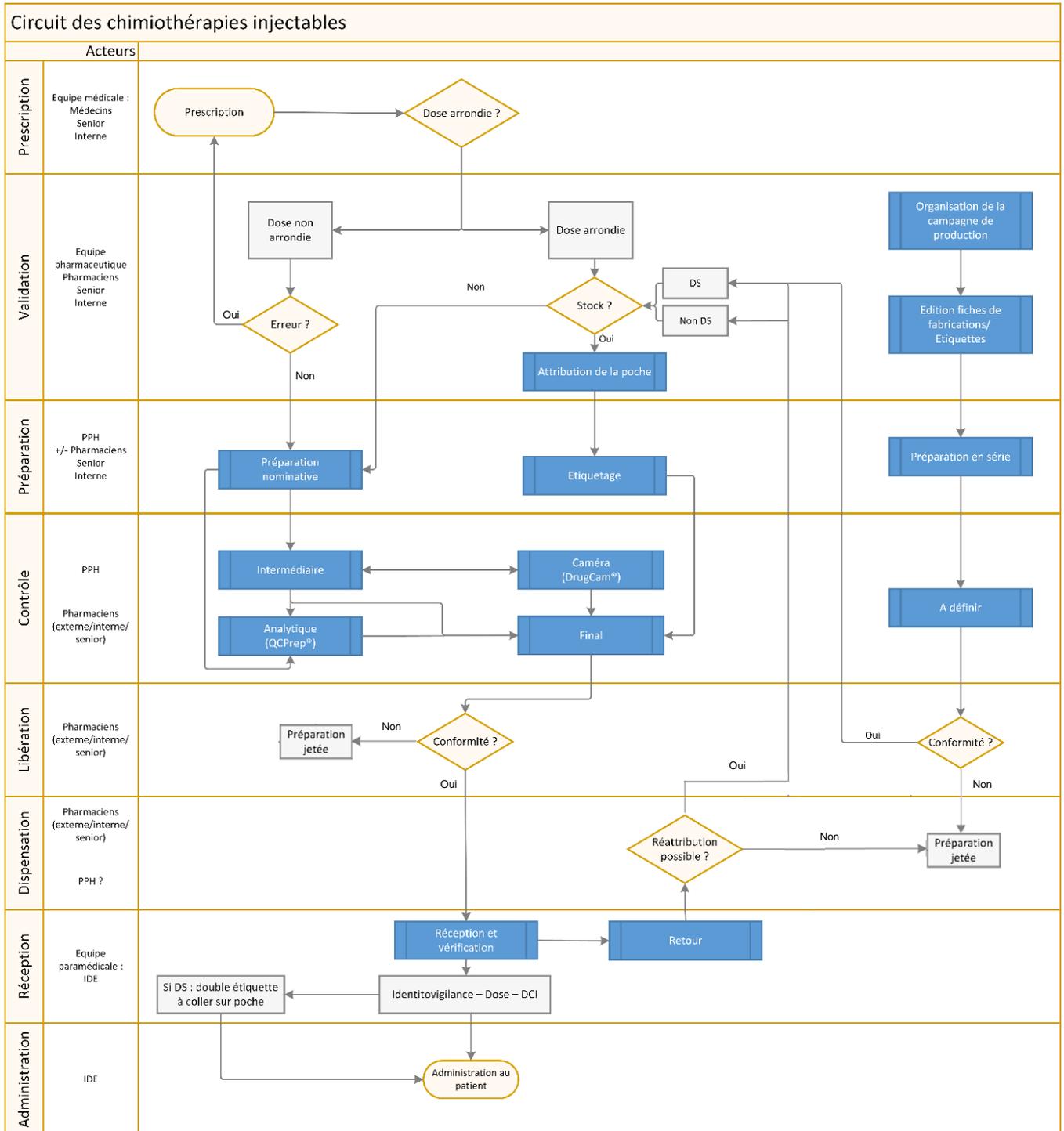


Figure 10 : Modélisation du circuit DS, intégré au circuit général des anticancéreux injectables

Remarque : les modalités de préparation et de contrôle des DS produites en séries n'étaient pas encore déterminées au moment de la construction du circuit.

La modélisation du circuit a permis de localiser les différents niveaux où l'implantation des DS pourraient avoir un impact. Elle a également permis d'identifier les acteurs et les interfaces, afin d'aider à la visualisation de modes de défaillance potentiels liés à l'ajout d'un circuit parallèle.

III.1.2. Analyse de risques appliquée à la mise en place du circuit de DS

L'analyse de risques a permis la mise en évidence de 50 risques de défaillance potentiels (grille complète en annexe), pouvant survenir au niveau de 16 étapes du processus, en comptant les parties en amont avec la détermination des DS et la modification de l'organisation en place, et des étapes annexes, telles que la facturation et les achats d'équipement.

III.1.2.1. Etapes du processus



Figure 11 : Etapes du processus de mise en place de DS

Légende :

- : étapes en amont de la mise en place du circuit DS
- : circuit et flux des chimiothérapies DS
- : gestion des équipements
- : facturation et comptabilité

III.1.2.2. Criticité brute des risques identifiés

Parmi les 50 risques potentiels relevés, la proportion est de 44% de Cb faible, 44% de Cb modérée, 12% de Cb élevée (figure 12). Les étapes les plus critiques, d'un point de vue quantitatif et toute Cb confondue, sont le stockage (n=9) et la préparation (n=7). Cas particulier de la validation pharmaceutique des DS : nous avons dénombré moins de risques (n=2) mais la Cb était élevée dans tous les cas. En effet, il s'agit du dernier rempart avant lancement de la préparation, les défaillances à ce stade peuvent avoir de nombreuses répercussions sur les étapes en aval.

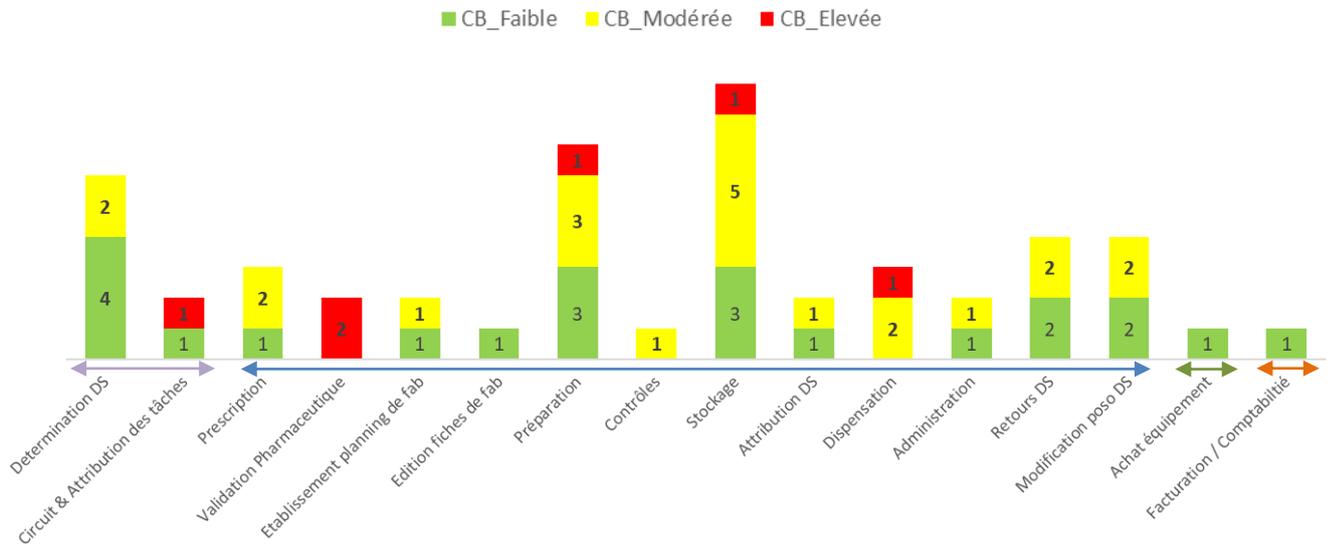


Figure 12 : Cb par étape du processus

Légende :

- ↔ (violet) : étapes en amont de la mise en place du circuit DS
- ↔ (bleu) : circuit et flux des chimiothérapies DS
- ↔ (vert) : gestion des équipements
- ↔ (orange) : facturation et comptabilité

➤ Focus sur les cinq risques de Cb majeure :

Etape du processus	Numéro étape	Mode de défaillance <i>Quels sont les dysfonctionnements, les risques qui peuvent apparaître à cette étape ?</i>	Effets de la défaillance <i>Si ces risques apparaissent, quelles seront les conséquences ?</i>	Causes de la défaillance <i>Pourquoi / A cause de quoi ces risques sont-ils apparus ?</i>	Numéro risque	Cotation *		
						F	G	Criticité Brute
Validation pharmaceutique	7	Absence de vérification du calcul et de l'attribution informatique de DS	Erreur de dose	Volume de prescription	7.1	3	4	12
				Erreur humaine : Interruption de tâche	7.2	3	4	12
Préparation des DS	14	Troubles musculo-squelettiques	Détérioration de la santé des manipulateurs	Gestes répétitifs	14.1	3	4	12
Stockage	21	Risque microbiologique	Risque infectieux	Constitution d'un stock de préparations stériles, durées de stockage pouvant être supérieures aux prep réalisées à l'avance et aux prep retrouées en attente de réattribution (hors DS)	21.2	4	3	12
Dispensation	23	Erreur de picking (DCI/dose/n° de poche/DLU)	Retard, administration de la mauvaise poche	Rangement non optimal (par DCI, dosage, n° unique)	23.1	3	4	12

Tableau 11 : Etapes du processus comportant des risques de Cb majeure, extrait de notre grille AMDEC

Chaque risque du tableau 11 ci-dessus correspond à la combinaison d'un mode de défaillance, d'une cause et d'un effet de cette défaillance. Par exemple, le risque 7.2 correspond à un risque de validation d'une mauvaise DS (effet), lié notamment à une absence de vérification (mode de défaillance) pour cause d'interruption de tâche (cause).

III.1.2.3. Actions de maîtrise par étape du processus

La typologie des actions de maîtrise de risque a été déterminée et représentée dans la figure 13 ci-dessous en fonction de l'étape du processus. Plusieurs actions de maîtrise sont possibles pour un même risque identifié.

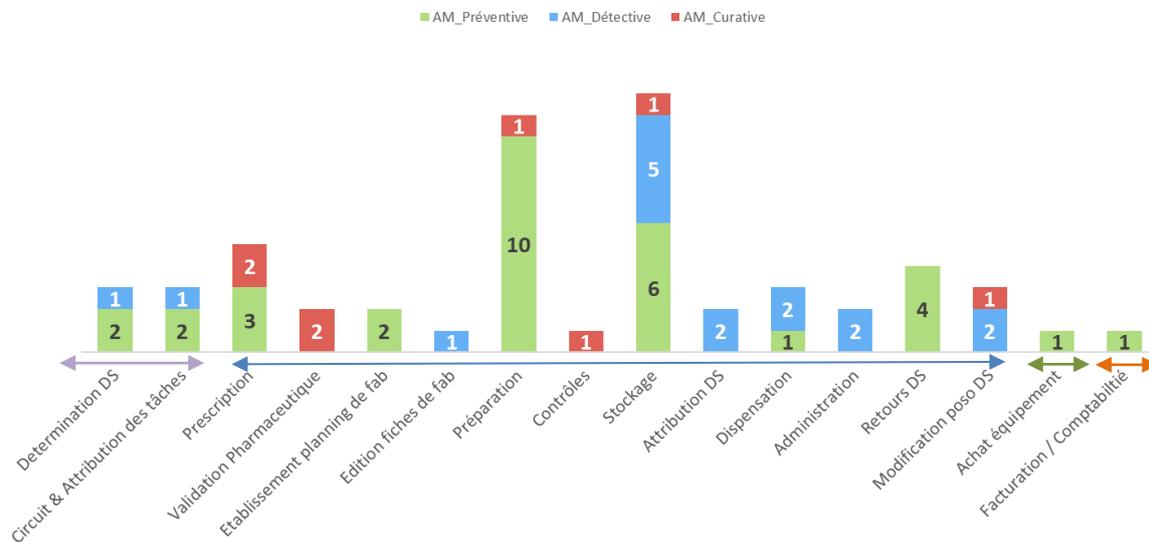


Figure 13 : Actions de maîtrise par étape du processus

Légende :

- ←→ : étapes en amont de la mise en place du circuit DS
- ←→ : circuit et flux des chimiothérapies DS
- ←→ : gestion des équipements
- ←→ : facturation et comptabilité

➤ Focus sur les cinq risques de Cb majeure :

Etape du processus	Numéro étape	Mode de défaillance <i>Quels sont les dysfonctionnements, les risques qui peuvent apparaître à cette étape ?</i>	Effets de la défaillance <i>Si ces risques apparaissent, quelles seront les conséquences ?</i>	Causes de la défaillance <i>Pourquoi / A cause de quoi ces risques sont-ils apparus ?</i>	Numéro risque	Cotation *			Mesures de réduction des risques à mettre en place / envisagées <i>Quels sont les moyens actuellement mis en place pour prévenir ces risques ?</i>	Typologie de la mesure <i>(préventive, détective, curative)</i>
						F	G	Criticité Brute		
Validation pharmaceutique	7	Absence de vérification du calcul et de l'attribution informatique de DS	Erreur de dose	Volume de prescription	7,1	3	4	12	°Resensibiliser les pharmaciens et internes	Curative
				Erreur humaine : Interruption de tâche	7,2	3	4	12	°CREX	Curative
Préparation des DS	14	Troubles musculo-squelettiques	Déterioration de la santé des manipulateurs	Gestes répétitifs	14,1	3	4	12	Réflexion sur le nombre de préparations par série	Préventive
									Réflexion sur l'organisation du planning de préparation de DS	Préventive
									Réflexion sur la rotation du personnel affecté à la fabrication	Préventive
									Automatisation acquisition d'un outil d'aide à la manipulation	Curative
Stockage	21	Risque microbiologique	Risque infectieux	Constitution d'un stock de préparations stériles, durées de stockage pouvant être supérieures aux prep réalisées à l'avance et aux prep retrouvées en attente de réattribution (hors DS)	21,2	4	3	12	Validation process aseptique	Préventive
									Recherche biblio sensibilisation des équipes, procédures	Préventive
									Contrôles réguliers (prelevements air/surface...)	Détective
Dispensation	23	Erreur de picking (DCI/dose/n° de poche/DLU)	Retard, administration de la mauvaise poche	Rangement non optimal (par DCI, dosage, n° unique)	23,1	3	4	12	Double contrôle de la dispensation	Détective

Tableau 12 : Actions de maîtrise proposées pour les risques de Cb majeure, extrait de notre grille AMDEC

Ces actions sont majoritairement de l'ordre du préventif (56%), ce qui semble cohérent avec la mise en place d'une nouvelle activité. Exemple de mesure : réflexion sur le nombre de préparation par série pour limiter la survenue de TMS à long terme chez les préparateurs.

Nous avons moins d'actions de maîtrise curatives (14%), ce qui est rassurant quant au processus déjà existant. Exemple de mesure : acquisition d'un automate pour la réalisation de préparation en série.

Enfin, le dernier item concerne les mesures de typologie détective (30%), à savoir la mise en place de point de contrôle. Exemple : instauration d'un double contrôle systématique de la cueillette avant dispensation.

III.1.2.4. Criticité résiduelle des risques identifiés

Après application des actions de maîtrise de risque, la répartition de la Cr était la suivante : Cr acceptable 52%, à surveiller 46%, à traiter 2%. Ces différentes criticités ont été cartographiées dans les figures 14 et 15.

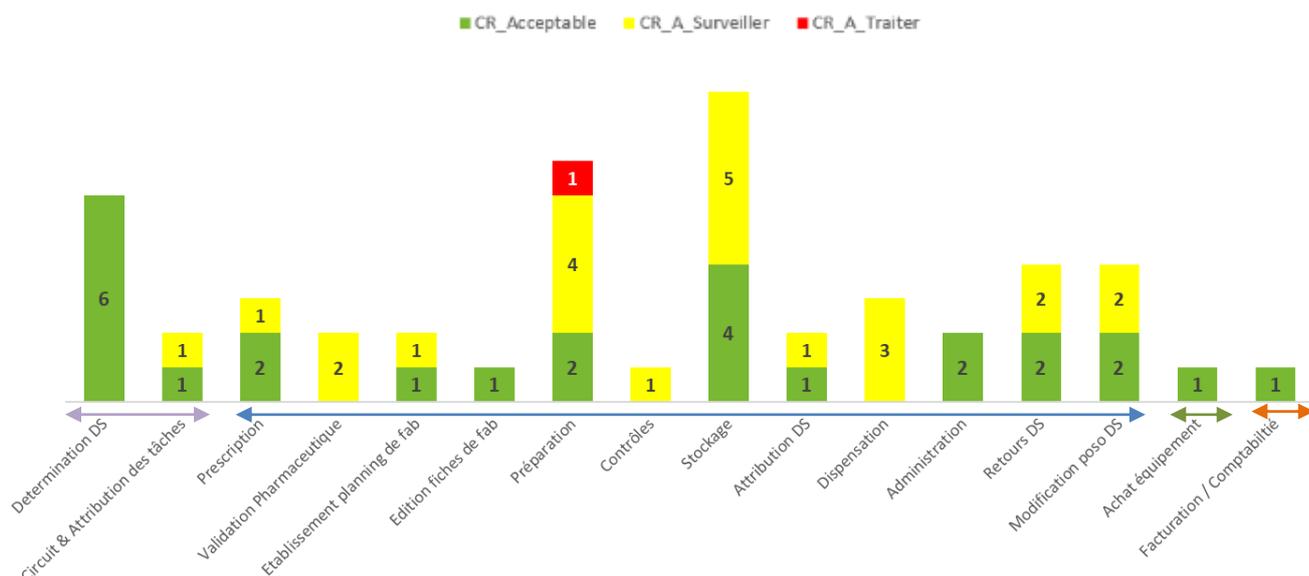


Figure 14 : Criticités résiduelles par étapes du processus

Légende :

- ←→ : étapes en amont de la mise en place du circuit DS
- ←→ : circuit et flux des chimiothérapies DS
- ←→ : gestion des équipements
- ←→ : facturation et comptabilité

Maîtrise (M)	5		3												
	4					1									
	3			3	1	4	1	4		1					
	2		3		5	1	4		2		3				
	1	3	1	1	2	1		3	1		2				
		1	2	3	4	5	6	8	9	10	12	15	16	20	25
	Criticité brute (Cb)														

Figure 15 : Diagramme de Farmer – Criticité résiduelle

La représentation des risques selon le diagramme de Farmer (figure 15) permet une visualisation rapide de la répartition des risques du processus étudié. Cela permet une hiérarchisation de l'application des actions de maîtrise.

➤ Focus sur les cinq risques de Cr majeure :

Etape du processus	Numéro	Mode de défaillance <i>Quels sont les dysfonctionnements, les risques qui peuvent apparaître à cette étape ?</i>	Effets de la défaillance <i>Si ces risques apparaissent, quelles seront les conséquences ?</i>	Causes de la défaillance <i>Pourquoi / A cause de quoi ces risques sont-ils apparus ?</i>	Numéro risque	Cotation *			Mesures de réduction des risques à mettre en place / envisagées <i>Quels sont les moyens actuellement mis en place pour prévenir ces risques ?</i>	Typologie de la mesure <i>(préventive, détective, curative)</i>	Cotation résiduelle *	
						F	G	Criticité Brute			M	Criticité résiduelle
Validation pharmaceutique	7	Absence de vérification du calcul et de l'attribution informatique de DS	Erreur de dose	Volume de prescription	7,1	3	4	12	°Resensibiliser les pharmaciens et internes	Curative	2	24
				Erreur humaine : Interruption de tâche	7,2	3	4	12	°CREX	Curative	2	24
Préparation des DS	14	Troubles musculo-squelettiques	Détérioration de la santé des manipulateurs	Gestes répétitifs	14,1	3	4	12	Réflexion sur le nombre de préparations par série	Préventive	3	36
									Réflexion sur l'organisation du planning de préparation de DS	Préventive		
									Réflexion sur la rotation du personnel affecté à la fabrication	Préventive		
									Automatisation acquisition d'un outil d'aide à la manipulation	Curative		
Stockage	21	Risque microbiologique	Risque infectieux	Constitution d'un stock de préparations stériles, durées de stockage pouvant être supérieures aux prep réalisées à l'avance et aux prep retrouvées en attente de réattribution (hors DS)	21,2	4	3	12	Validation process aseptique	Préventive	1	12
									Recherche biblio sensibilisation des équipes, procédures	Préventive		
									Contrôles réguliers (prelevements air/surface...)	Détective		
Dispensation	23	Erreur de picking (DCI/dose/n° de poche/DLU)	Retard, administration de la mauvaise poche	Rangement non optimal (par DCI, dosage, n° unique)	23,1	3	4	12	Double contrôle de la dispensation	Détective	2	24

Tableau 13 : Cr obtenue après application des actions de maîtrise, extrait de notre grille AMDEC

L'étape du processus conservant un risque de Cr majeure a été encadrée sur le tableau 13 ci-dessus. Il s'agit du risque 14.1 correspondant au risque d'apparition de TMS chez les PPH, à cause de gestes répétitifs majorés par la réalisation de série de préparations identiques.

Cette analyse de risques, réalisée selon la méthodologie d'AMDEC, nous conforte dans la volonté de mise en place d'un circuit de DS. Au vu des éléments identifiés, nous avons décidé de ne lancer uniquement la prescription des doses des DCI éligibles en DS. Le démarrage des campagnes de production n'aura lieu qu'après le déménagement de la PUI et l'automatisation de l'unité. Au-delà de problème de stockage dans l'unité actuelle, nous avons jaugé la coexistence des deux circuits à risque de confusion. De plus, les capacités de stockage ont été augmentées dans la nouvelle unité, en prévision de la production en série.

III.1.2.5. Risques identifiés après lancement de la standardisation

A l'issue du démarrage de la prescription en DS, de nouveaux risques ont été identifiés (figure 16)

Etape du processus	Numéro	Mode de défaillance Quels sont les dysfonctionnements, les risques qui peuvent apparaître à cette étape ?	Effets de la défaillance Si ces risques apparaissent, quelles seront les conséquences ?	Causes de la défaillance Pourquoi / A cause de quoi ces risques sont-ils apparus ?	Numéro risque	Cotation *			Mesures de réduction des risques à mettre en place / envisagées Quels sont les moyens actuellement mis en place pour prévenir ces risques ?	Typologie de la mesure (préventive, détective, curative)	Cotation résiduelle *	
						F	G	Criticité Brute			M	Criticité résiduelle
Prescription	34	Perte de la DS lors d'une cure à l'autre (modification de poids, adaptation posologique)	Circuit nominatif alors que DS possible	Bug logiciel	34.1	3	1	3	Contact éditeur -> résolution avec le changement de version du logiciel	Curative	3	9
Stockage	18	Problème dans la gestion des périmés	Pertes ou dispensation/ adm d'une poche périmée	Changement de fournisseur : DLU différente (rupture, changement de marché)	18.2	2	2	4	Périemptions à revoir à chaque changement de fournisseur	Détective	2	8

Figure 16 : Risques identifiés après lancement de la standardisation

Les éléments mis en évidence après le lancement de la prescription standardisée ont été renseignés en bleu dans la figure 16 ci-dessus. La faible criticité de ces risques nous conforte dans la poursuite du projet.

III.2. Standardisation des doses d'anticancéreux injectables

III.2.1. Enquête sur la connaissance du concept du DB

Un total de 16 questionnaires nous a été retourné de la part des prescripteurs, soit un taux de participation de 47% de l'ensemble des médecins du DOM de Saint-Cloud.

Parmi les réponses (figure 17), 50% provenaient des médecins spécialisés en sénologie, 19% de médecins hématologues, 13% de gynécologues, et les 18% restant venaient de gastro-entérologues, pneumologues et de spécialistes en tumeurs rares.

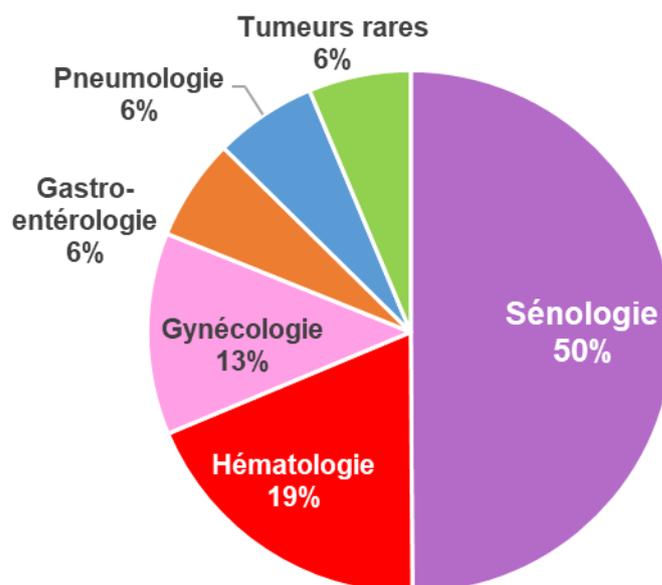


Figure 17 : Profil des prescripteurs ayant participé à l'enquête

Restitution de l'enquête :

- *Question 1a* : « Appliquez-vous un arrondi de dose supplémentaire lors de la prescription ? »
- *Question 1b* : « Si oui, dans quelle mesure ? (Arrondi à un nombre entier (unité, dizaine, centaine...), en pourcentage d'arrondi...) »

Cinquante pourcents des médecins répondants pratiquent déjà des arrondis de dose lors de la prescription. Cela correspond essentiellement à un ajustement de dose à un nombre entier (unité, dizaine, centaine...), indépendamment du type de molécule. Parmi l'autre moitié de prescripteurs ne pratiquant l'arrondi de dose, la plupart le justifiait par la présence d'un arrondi systématique paramétré par le logiciel Chimio® afin de faciliter le prélèvement de produit lors de la préparation. D'autres médecins n'en voient pas forcément d'intérêt (18%) ou alors préfèrent rester au plus près de la dose calculée selon la SC (6%).

- *Question 1c* : « Si oui, sur quelles molécules ? »

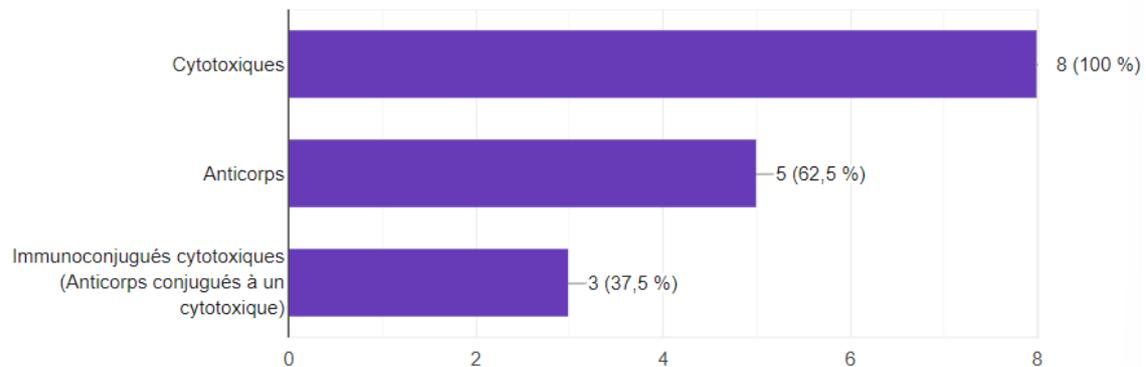


Figure 18 : Type de molécules arrondies lors de la prescription

La figure 18 ci-dessus montre que l'arrondi est essentiellement réalisé sur les cytotoxiques, un peu moins sur les anticorps monoclonaux ou les immunoconjugués cytotoxiques. Les médecins répondants n'ont pas apporté d'explication à cette pratique.

- *Question 2* : « Avez-vous connaissance du concept de Dose Banding ou de standardisation des doses ? »
- *Question 3.a* « Approuveriez-vous la mise en place de ce concept lors de la prescription ? »
- *Question 3.b* « Quel serait pour vous le pourcentage maximal de différence avec la prescription initiale ? »

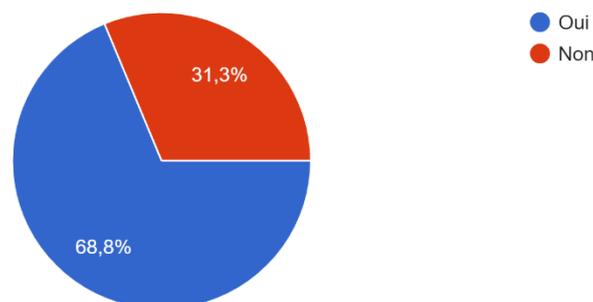


Figure 19 : Connaissance du concept de DB par les médecins du DOM de Saint-Cloud

Plus des deux tiers des médecins du DOM connaissent, ou sont familiers avec le DB (figure 19). Après rappel de la définition du concept, 100% médecins répondants approuveraient sa mise en place lors de la prescription.

Concernant le pourcentage maximal acceptable de différence avec la prescription initiale (figure 20), la tendance serait de :

- 5% de variation pour les cytotoxiques (63% des réponses)
- 5 à 10% pour les anticorps monoclonaux (5% : 44% des réponses – 10% : 50%)
- 5% pour les immunoconjugués cytotoxiques (56% des réponses)

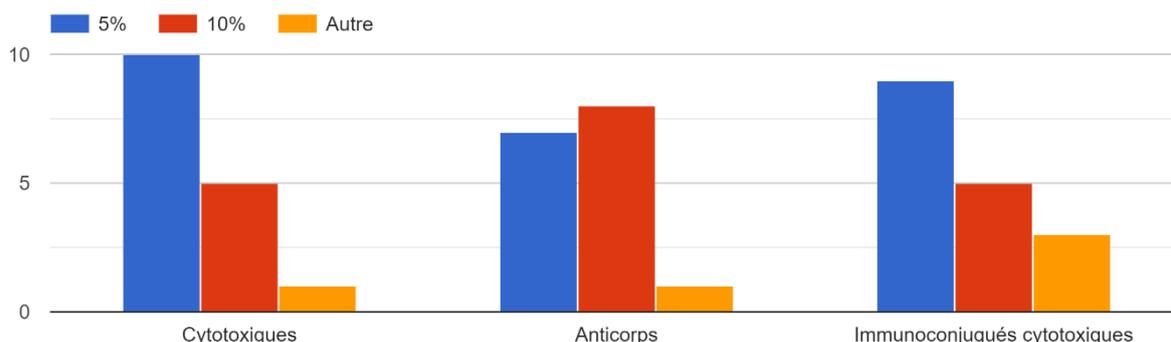


Figure 20 : Pourcentage maximal acceptable de différence avec la prescription initiale

Certains prescripteurs seraient même d'accord pour des arrondis de doses de 20% ou de moduler ces arrondis selon les doses et les DCI concernées (13%).

➤ *Question 4* : « Quels sont pour vous les avantages de ce type de concept ? » (Texte libre)

Les médecins ont identifié la plupart des avantages potentiels du DB :

- Gain de temps : 63%
- Intérêt économique : 44%
- Fluidification du circuit : 38%
- Sécurisation de la préparation et reproductibilité : 13%

➤ *Question 5* : « Avez-vous des suggestions/remarques pour optimiser la prescription et/ou le circuit des chimiothérapies ? » (Texte libre)

Cette dernière question avait pour but d'ouvrir la discussion sur les autres possibilités d'optimisation du circuit des chimiothérapies injectables. Les réponses étaient variées :

- Ajout d'un robot pour faciliter la production des chimiothérapies
- Insertion de la stratégie de standardisation dans un essai pour validation
- Réalisation des bilans biologiques sur place (actuellement en sous-traitance)
- Favoriser la prescription anticipée sur consultation/questionnaire de la veille

Devant ce constat médicalement en faveur de la standardisation des doses, nous avons lancé nos analyses et recherches de DS par DCI.

III.2.2. Analyse de la production annuelle

D'après l'extraction de l'ordonnancier Chimio® la production totale de l'année 2020 est de 31 432 préparations, soit une moyenne de 126 préparations par jour. Comme le montre la figure 21 ci-dessous, l'essentiel de la production est à destination des HDJ.

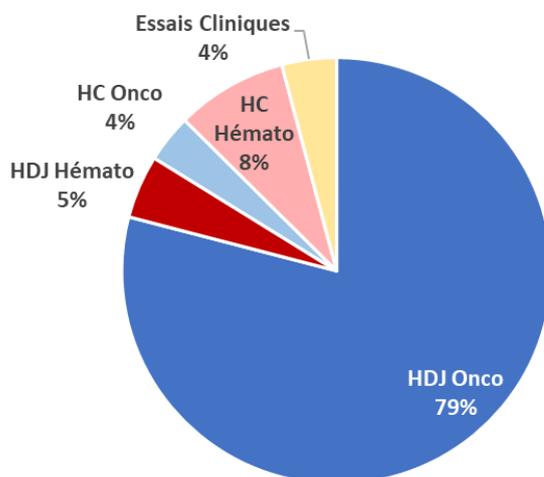


Figure 21 : Répartition des préparations de l'année 2020 en fonction des services de soins destinataires

Le tableau ci-dessous reprend les DCI dépassant le seuil annuel de 250 préparations. Les spécialités spécifiques aux essais cliniques ont été exclues.

DCI	Total	DCI	Total
Paclitaxel	5210	Gemcitabine	844
Fluorouracile (5-FU)	2829	Trastuzumab Emtansine	776
Cyclophosphamide IV	2072	Bévacizumab	647
Trastuzumab	1884	Eribuline mésylate	548
Carboplatine	1522	Rituximab	416
Oxaliplatine	1449	<i>Daratumumab</i>	<i>401</i>
Docétaxel	1327	Doxorubicine	378
<i>Trastuzumab sous-cutané</i>	<i>1176</i>	Vinorelbine	375
Epirubicine	1137	<i>Nivolumab</i>	<i>368</i>
Irinotécan	1065	<i>Pembrolizumab</i>	<i>319</i>
<i>Pertuzumab IV</i>	<i>1036</i>	<i>Pémétrexed</i>	<i>208</i>

Tableau 14 : Nombre de préparations en 2020, par DCI, dont la quantité est supérieure au seuil de 250 préparations

Parmi les 21 DCI présélectionnées, ont été exclues le Trastuzumab sous-cutané, le Pertuzumab IV, le Nivolumab et le Pembrolizumab de par leur modalité de prescription en dose fixe. Le Daratumumab IV a été exclu dans un second temps, suite à la commercialisation de la forme sous-cutanée également en dose fixe. La quasi-totalité des patients sous Daratumumab IV reçoivent dorénavant la forme sous-cutanée, la standardisation de la forme IV n'a donc plus d'intérêt. En revanche, le Pémétrexed a été ajouté à la liste des spécialités candidates, malgré une production annuelle légèrement inférieure au seuil de 250 préparations par an, pour harmonisation des pratiques avec le site de Curie Paris.

III.2.3. Sélection des DCI, DS et intervalles de dose

III.2.3.1. Exemple de cytotoxique : Paclitaxel

➤ Généralités

Le Paclitaxel fait partie de la famille des Taxanes, médicaments dérivés de l'écorce ou des aiguilles de l'if. Les Taxanes sont des poisons du fuseau mitotique : ils empêchent la dépolymérisation de la tubuline cytoplasmique. Les microtubules sont rigidifiés et polymérisés, aboutissant à la mort de la cellule en phase de mitose (76). Le Paclitaxel est utilisé dans la prise en charge des tumeurs du sein, des cancers gynécologiques (ovaires majoritairement), bronchopulmonaires (non à petites cellules) et dans le sarcome de Kaposi secondaire au SIDA (74).

➤ Caractéristiques physicochimiques

Les caractéristiques de la spécialité référencée sont synthétisées dans le tableau ci-dessous :

Solvant	Volume	Posologie	Concentration produit	Concentration après dilution	Stabilité (75)	Contenant	Statut
NaCl 0,9% ou G5%	100-250 ou 500 mL si passage sur 3h	80 à 250 mg/m ²	6 mg/mL	0,3 à 1,2 mg/mL	14 jours 2-8°C 	PE	T2A

Tableau 15 : Caractéristiques de la spécialité de Paclitaxel référencée

Légende :

NaCl 0,9% : solution de chlorure de sodium à 0,9% - G5% : solution de glucose à 5%



: Conservation à l'abri de la lumière (75)

PE : Polyéthylène

➤ Protocoles

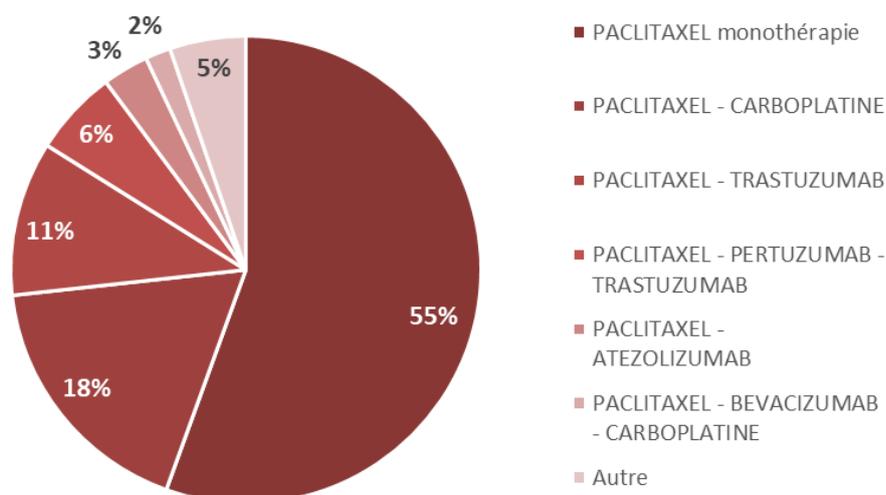


Figure 22 : Répartition des protocoles à base de Paclitaxel, prescrits à Curie Saint-Cloud, en 2020

Nom du Protocole	Sphère	Intercure	Posologie (mg/m ²)	Ordre de passage
PACLITAXEL monothérapie	Sein Gynécologie Pneumologie Digestifs Sarcomes	7 jours, schéma 3 semaines/4 possible	80 à 90	1
PACLITAXEL – CARBOPLATINE	Sein Gynécologie Pneumologie ORL	7 jours, schéma 3 semaines/4 possible	80 à 90	1
	Sein Gynécologie Pneumologie ORL	21 jours	175 à 200	1
PACLITAXEL - TRASTUZUMAB	Sein	7 jours, schéma 3 semaines/4 possible	80	2
PACLITAXEL - PERTUZUMAB – TRASTUZUMAB	Sein	7 jours, schéma 3 semaines/4 possible	80	3
PACLITAXEL - ATEZOLIZUMAB	Sein	7 jours, schéma 3 semaines/4 possible	90	2
PACLITAXEL - BEVACIZUMAB – CARBOPLATINE	Gynécologie	7 jours, schéma 3 semaines/4 possible	80	2

Tableau 16 : Schémas de prescription des principaux protocoles à base de Paclitaxel prescrits à Curie Saint-Cloud, en 2020

➤ Répartition des doses prescrites de Paclitaxel :

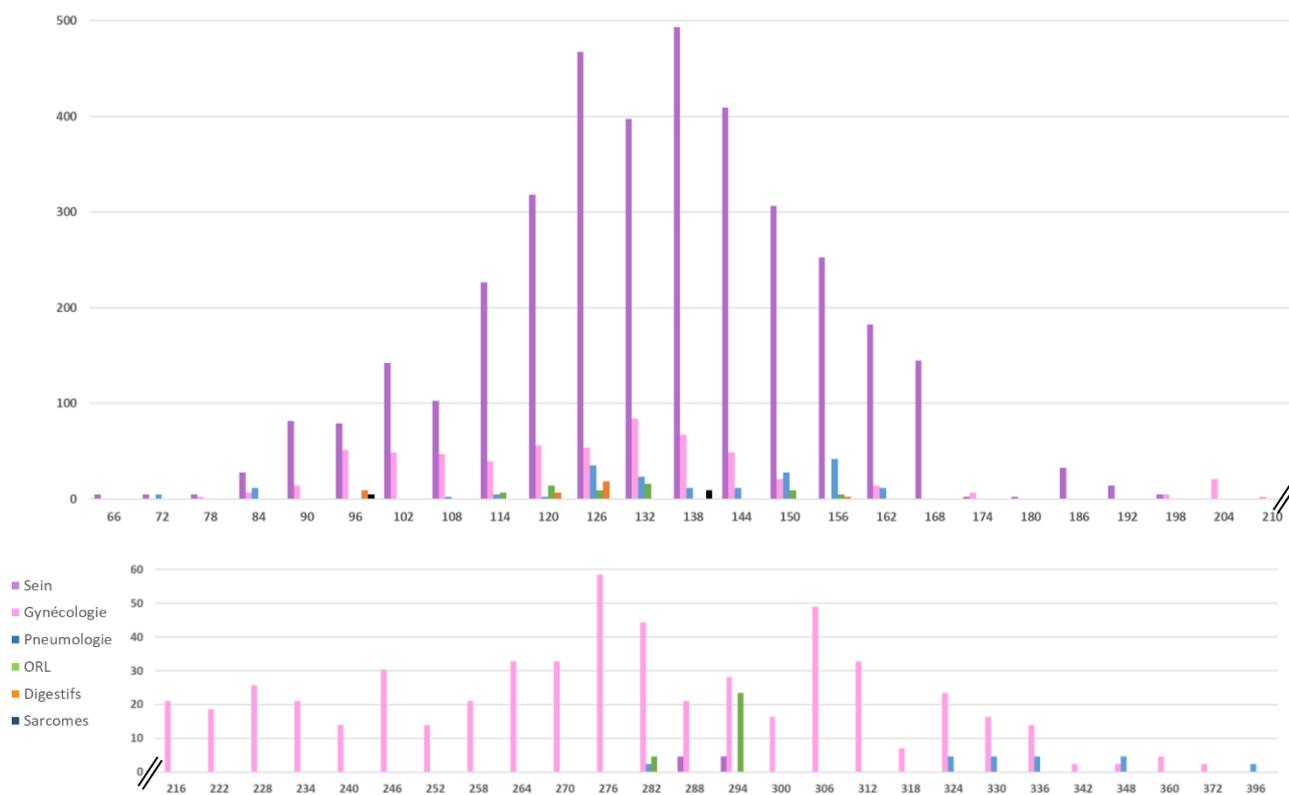


Figure 23 : Répartition des doses de Paclitaxel par spécialité médicale

En raison de la diversité des protocoles et des posologies existantes (figure 22 et tableau 16), l'étendue des doses préparées de Paclitaxel va de 66 mg à 396 mg (figure 23 et annexe 2.1). Cependant, on remarque une dispersion d'allure unimodale entre 84 et 192 mg, liée aux protocoles utilisés dans le cancer du sein, pathologie principalement prise en charge dans notre centre.

➤ Doses standard et intervalles de doses :

Bande (mg)		DS (mg)	Volume correspondant (mL)	Variance	
Norme inf.	Norme sup.			Norme inf.	Norme sup.
90	101	96	16	-6%	5%
102	112	108	18	-6%	4%
113	124	120	20	-6%	3%
125	134	132	22	-5%	2%
135	144	138	23	-2%	4%
145	157	150	25	-3%	5%
158	176	168	28	-6%	5%

Tableau 17 : Proposition de standardisation des doses de Paclitaxel

Le Paclitaxel est la DCI la plus prescrite à Saint-Cloud. Au vu du profil de dispersion des doses, nous avons choisi un total de 7 DS, avec un écart maximal de 6% par rapport à la dose théorique prescrite selon la SC. En appliquant la méthodologie des arrondis, selon le volume de prélèvement et des fréquences de prescriptions, nous arrivons à définir les bandes de doses suivantes entre les doses de 90 à 176 mg (tableau 17). Cette répartition permet de couvrir 85% des doses produites en 2020.

Pour les autres posologies prescrites, correspondant aux protocoles allant de 175 à 250 mg/m² toutes les 3 semaines, il est plus difficile de trouver un consensus car le volume de prescriptions est plus faible. Ceci reflète la notion d' « écologie » des DS inhérente à chaque établissement.

➤ Estimation de la production annuelle des DS de Paclitaxel

DS (mg)	96	108	120	132	138	150	168
Nombre de préparations potentielles (par an)	241	344	676	1125	1032	666	362
Quantité hebdomadaire théorique	5	7	14	23	21	13	7

Tableau 18 : Quantification de la production potentielle de DS de Paclitaxel

➤ Conclusion : le Paclitaxel est éligible à la standardisation, d'un point de vue quantitatif et physicochimique (tableau 15). Son ordre de passage est variable selon nos protocoles, le principal étant le Paclitaxel en monothérapie. L'analyse des quantités théoriques (tableau 18) est largement en faveur de la constitution de stock de préparations standardisées.

III.2.3.2. Exemple d'anticorps monoclonal : Trastuzumab

➤ Généralités

Le trastuzumab est un ACm humanisé recombinant de classe IgG1 dirigé contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Une mutation entraînant une surexpression de HER2 s'observe dans 20 à 30 % des cancers primitifs du sein et dans des cas avancés de tumeur de la jonction œsogastrique (74). Le Trastuzumab a l'indication dans le cancer du sein HER2 positif, métastatique ou en traitement adjuvant pour les tumeurs localisées, et dans le cancer gastrique métastatique ou de la jonction œsogastrique HER2 positif.

➤ Caractéristiques physicochimiques

Solvant	Volume	Posologie	Concentration produit	Concentration après dilution	Stabilité (75)	Contenant	Statut
NaCl 0,9%	250 mL	Dose de charge : 8 mg/kg (C1 ou intercure > 6 semaines) Entretien : 6 mg/kg	21 mg/mL	0,5 à 4 mg/mL	28 jours 2-8°C ou TA 	PE	Hors-T2A

Tableau 19 : Caractéristiques de la spécialité de Trastuzumab référencée

Légende :

NaCl 0,9% : solution de chlorure de sodium à 0,9%

TA : Température Ambiante



: Conservation à l'abri de la lumière (75)

PE : Polyéthylène

➤ Protocoles

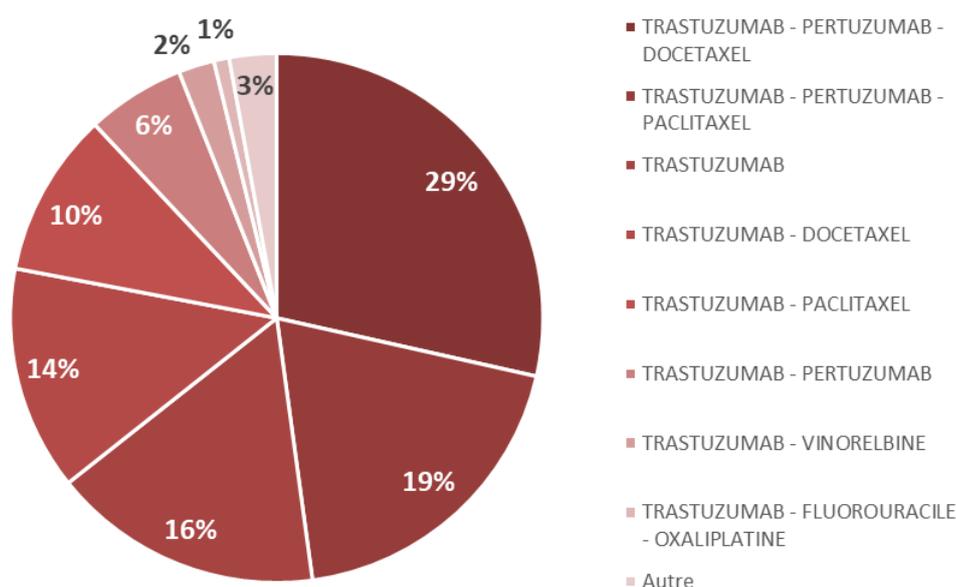


Figure 24 : Répartition des protocoles à base de Trastuzumab, prescrits à Curie Saint-Cloud, en 2020

Nom du Protocole	Sphère	Intercure	Posologie (mg/kg)	Ordre de passage
TRASTUZUMAB - PERTUZUMAB – DOCETAXEL	Sein métastatique	21 jours	8 (dose de charge) 6 (entretien)	2
TRASTUZUMAB - PERTUZUMAB – PACLITAXEL	Sein métastatique	21 jours	8 (dose de charge) 6 (entretien)	2
TRASTUZUMAB	Sein adjuvant	21 jours	8 (dose de charge) 6 (entretien)	1
TRASTUZUMAB - DOCETAXEL	Sein adjuvant	21 jours	8 (dose de charge) 6 (entretien)	1
TRASTUZUMAB - PACLITAXEL	Sein adjuvant	21 jours	8 (dose de charge) 6 (entretien)	1
TRASTUZUMAB - PERTUZUMAB	Sein métastatique Digestifs	21 jours	8 (dose de charge) 6 (entretien)	2
TRASTUZUMAB - VINOURELBINE	Sein adjuvant	21 jours	8 (dose de charge) 6 (entretien)	1
TRASTUZUMAB - FLUOROURACILE – OXALIPLATINE	Digestifs	21 jours	8 (dose de charge) 6 (entretien)	1

Tableau 20 : Schémas de prescription des principaux protocoles à base de Trastuzumab prescrits à Curie Saint-Cloud, en 2020

➤ Répartition des doses prescrites de Trastuzumab

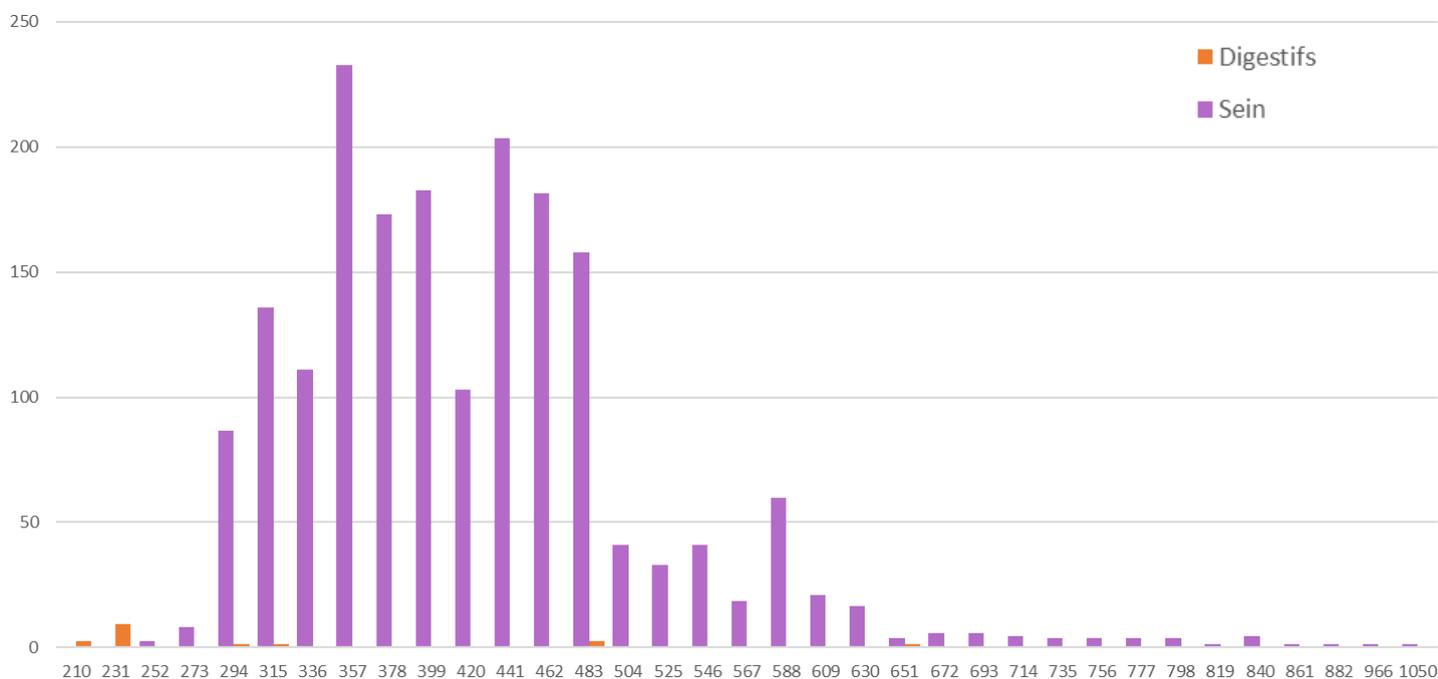


Figure 25 : Répartition des doses de Trastuzumab par spécialité médicale

Le Trastuzumab est essentiellement utilisé dans le traitement du cancer du sein dans notre établissement, avec le même schéma de dose : une dose de charge à 8 mg/kg et une dose d'entretien à 6 mg/kg (figure 24 et tableau 20). L'entendue des doses préparées va de 210 mg à 1050 mg, les doses les plus faibles correspondant aux cancers digestifs et les plus élevées

aux doses de charges chez des patients obèses. L'essentiel des doses est contenu dans l'intervalle 294 et 588 mg (figure 25).

➤ Doses standard et intervalles de doses

Bande		DS	Volume (mL)	Variance	
Norme inf.	Norme sup.			Norme inf.	Norme sup.
270	330	294	14	-8%	12%
331	390	357	17	-7%	9%
391	450	420	20	-7%	7%
451	531	483	23	-7%	10%
532	623	567	27	-6%	10%

Tableau 21 : Proposition de standardisation des doses de Trastuzumab

La sélection de 5 DS, avec un écart maximum de 12 % par rapport à la prescription selon la SC, permet de couvrir 96% des doses produites sur l'année 2020 (tableau 21).

➤ Estimation de la production annuelle des DS de Trastuzumab

DS (mg)	294	357	420	483	567
Nombre de préparations potentielles (par an)	211	442	418	355	120
Quantité hebdomadaire théorique	4	9	8	7	2

Tableau 22 : Quantification de la production potentielle de DS de Trastuzumab

➤ Conclusion : Le Trastuzumab est aussi éligible à la standardisation des doses. La préparation anticipée pour constitution de stock pourrait être tout aussi intéressante pour les dosages à 357, 420, 483 mg et éventuellement à 294 mg (tableaux 19 et 22).

III.2.3.3. Exemple d'immunoconjugué cytotoxique : Trastuzumab Emtansine (T-DM1)

➤ Généralités :

Le T-DM1 est un anticorps conjugué ciblant le récepteur HER2. Il est composé du Trastuzumab, ACm humanisé recombinant de classe IgG1 anti-HER2, lié de façon covalente au DM1, cytotoxique inhibiteur des microtubules. La conjugaison du DM1 au Trastuzumab lui confère une sélectivité pour cellules tumorales surexprimant le récepteur HER2. Le complexe T-DM1 présente à la fois le mécanisme d'action du Trastuzumab au niveau extracellulaire (fixation au récepteur, activation du complément...) et du DM1 après internalisation, dégradation lysosomale du complexe et libération intracellulaire du cytotoxique. Le T-DM1 a actuellement l'indication, en monothérapie, dans :

- Le cancer du sein HER2+ précoce, chez les patients présentant une maladie résiduelle après traitement néoadjuvant à base Taxane et d'un anti-HER2

- Le cancer du sein HER2+ métastatique après échec d'un traitement base Taxane et d'un anti-HER2.

Une mutation entraînant une surexpression de HER2 s'observe dans 20 à 30 % des cancers primitifs du sein, et dans des cas avancés de tumeurs de la jonction œsogastrique (74).

➤ Caractéristiques physicochimiques :

Solvant	Volume	Posologie	Concentration produit	Concentration après dilution	Stabilité (75)	Contenant	Statut
EPPI (<i>Reconstitution</i>) NaCl 0,9% (<i>Dilution</i>)	250 mL	3,6 mg/kg	20 mg/mL	0 à 1,35 mg/mL	24 h 2-8°C	PE	Hors-T2A

Tableau 23 : Caractéristiques de la spécialité de TDM-1 référencée

EPPI : Eau Pour Préparations Injectables

NaCl 0,9% : solution de chlorure de sodium à 0,9%

- Protocoles : un seul protocole paramétré, correspondant à l'indication de l'autorisation de l'ATUc, puis de l'AMM.

➤ Répartition des doses prescrites de T-DM1

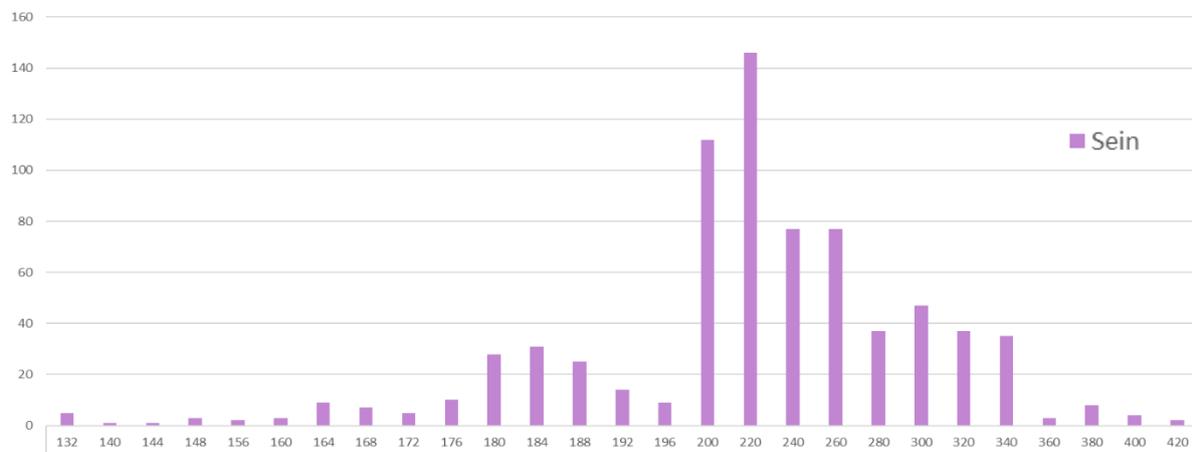


Figure 26 : Répartition des doses de T-DM1

On observe sur la figure 26 ci-dessus une répartition multiphasique, avec la majorité des doses comprise entre 200 et 340 mg : il s'agit de la posologie de 3,6 mg/kg. Les doses plus faibles correspondent aux adaptations posologiques à 3 mg/kg.

➤ Doses standard et intervalles de doses

Bande		DS	Volume (mL)	Variance	
Norme inf.	Norme sup.			Norme inf.	Norme sup.
151	170	160	8	-6%	6%
171	190	180	9	-5%	6%
191	210	200	10	-5%	5%
211	230	220	11	-4%	5%
231	250	240	12	-4%	4%
251	270	260	13	-3%	4%
271	300	280	14	-3%	7%
301	340	320	16	-6%	6%

Tableau 24 : Proposition de standardisation des doses de T-DM1

Notre logiciel est paramétré de sorte à proposer un arrondissement galénique des doses en fonction du volume d'anticancéreux à prélever :

- Entre 1 et 10 mL : le volume est arrondi à 0,2 mL près (soit 1 mL, 1,2 mL, 1,4 mL...)
- Au-delà : arrondi au mL près

Les DS proposées entre 200 et 320 mg correspondent donc aux doses habituellement prescrites. Les doses de 160 et 320 mg ont été ajoutées car elles correspondent à un multiple de flacon entier. Au vu du profil de la DCI et des dispersions de doses, nous avons toléré 8 DS, permettant de couvrir 96% de la production totale.

➤ Estimation de la production annuelle des DS de T-DM1

DS (mg)	160	180	200	220	240	260	280	320
Nombre de préparations potentielles (par an)	21	108	135	146	77	77	84	72
Quantité hebdomadaire théorique	<1	2	3	3	2	2	2	1

Tableau 25 : Quantification de la production potentielle de DS de T-DM1

- Conclusion : la stabilité physicochimique ne permet pas une anticipation de la préparation des doses du T-DM1 (tableau 23). Cependant, l'utilisation des DS permettrait d'uniformiser les doses prescrites pour les doses inférieures à 200 mg (figure 26). Un regroupement des cures pour les patientes au morphotype et doses similaires pourrait permettre une éventuelle réattribution en cas d'annulation de l'administration de la préparation. Dès que la stabilité physicochimique sera améliorée, il sera possible d'envisager une anticipation de la préparation.

La même méthode a été réalisée pour l'ensemble des molécules sélectionnées selon le critère d'une production annuelle supérieure à 250 préparations.

III.2.3.4. Récapitulatif général

III.2.3.4.1. DCI retenues

- Paclitaxel : 7 DS, couverture de 85% de la production annuelle

Bande (mg)		DS (mg)	Variance	
Norme inf.	Norme sup.		Norme inf.	Norme sup.
90	101	96	-6%	5%
102	112	108	-6%	4%
113	124	120	-6%	3%
125	134	132	-5%	2%
135	144	138	-2%	4%
145	157	150	-3%	5%
158	176	168	-6%	5%

- Fluorouracile : 6 DS, couverture de 90% de la production annuelle

Bande		DS	Variance	
Norme inf.	Norme sup.		Norme inf.	Norme sup.
3050	3350	3200	-5%	5%
3351	3570	3400	-1%	5%
3571	3780	3600	-1%	5%
3781	4200	4000	-5%	5%
4201	4620	4400	-5%	5%
4621	5050	4800	-4%	5%

Le Fluorouracile possède deux conditionnements d'administration possibles :

- La seringue de produit pur, pour la réalisation de bolus sur quelques minutes
- Le diffuseur portable, permettant une administration durée prolongée, allant de quelques heures à quelques jours en fonction du dispositif.

L'essentiel de nos protocoles combine les deux conditionnements. Cependant, en raison de la tolérance souvent mauvaise des bolus, ils sont fréquemment suspendus lors des cures suivantes. Nous avons donc choisi de n'appliquer la standardisation qu'aux diffuseurs de 5-FU.

- Cyclophosphamide : 7 DS, couverture de 91% de la production annuelle

Bande		DS	Variance	
Norme inf.	Norme sup.		Norme inf.	Norme sup.
725	774	750	-3%	3%
775	824	800	-3%	3%
825	874	850	-3%	3%
875	950	900	-3%	6%
951	1049	1000	-5%	5%
1050	1149	1100	-5%	4%
1150	1250	1200	-4%	4%

- Trastuzumab : 5 DS, couverture de 96% de la production annuelle

Bande		DS	Variance	
Norme inf.	Norme sup.		Norme inf.	Norme sup.
270	330	294	-8%	12%
331	390	357	-7%	9%
391	450	420	-7%	7%
451	531	483	-7%	10%
532	623	567	-6%	10%

- Docétaxel : 9 DS, couverture de 91% de la production annuelle

Bande		DS	Variance	
Norme inf.	Norme sup.		Norme inf.	Norme sup.
116	125	120	-3%	4%
126	135	130	-3%	4%
136	145	140	-3%	4%
146	155	150	-3%	3%
156	165	160	-3%	3%
166	175	170	-2%	3%
176	185	180	-2%	3%
186	195	190	-2%	3%
196	205	200	-2%	3%

Ajout de deux doses supplémentaires, à 170 mg et 190 mg, à la demande médicale en COMEDIMS, afin de limiter la variation de dose liée et avoir des DS tous les 10 mg. De plus, la dose à 170 mg est la dose la plus prescrite sur le site de Paris après, 12 ans de recul clinique de DS.

- Epirubicine : 7 DS, couverture de 87% de la production annuelle

Bande		DS	Variance	
Norme inf.	Norme sup.		Norme inf.	Norme sup.
135	144	140	-4%	3%
145	154	150	-3%	3%
155	164	160	-3%	3%
165	174	170	-3%	2%
175	184	180	-3%	2%
185	194	190	-3%	2%
195	204	200	-3%	2%

La dose à 190 mg a été ajoutée, également à la demande médicale, au vu de la marge thérapeutique étroite et de la toxicité redoutée de l'anthracycline.

- Irinotécan : 6 DS, couverture de 91% de la production annuelle

Bande		DS	Variance	
Norme inf.	Norme sup.		Norme inf.	Norme sup.
209	230	220	-5%	5%
231	250	240	-4%	4%
251	280	260	-3%	8%
281	320	300	-6%	7%
321	360	340	-6%	6%
361	400	380	-5%	5%

- Gemcitabine : 7 DS, couverture de 96% de la production annuelle

Bande		DS	Variance	
Norme inf.	Norme sup.		Norme inf.	Norme sup.
1140	1299	1200	-5%	8%
1300	1499	1400	-7%	7%
1500	1699	1600	-6%	6%
1700	1899	1800	-6%	6%
1900	2099	2000	-5%	5%
2100	2310	2200	-5%	5%
2311	2520	2400	-4%	5%

- Trastuzumab Emtansine : 8 DS, couverture de 96% de la production annuelle

Bande		DS	Variance	
Norme inf.	Norme sup.		Norme inf.	Norme sup.
151	170	160	-6%	6%
171	190	180	-5%	6%
191	210	200	-5%	5%
211	230	220	-4%	5%
231	250	240	-4%	4%
251	270	260	-3%	4%
271	300	280	-3%	7%
301	340	320	-6%	6%

- Eribuline : 6 DS, couverture de 80% de la production annuelle

Bande		DS	Variance	
Norme inf.	Norme sup.		Norme inf.	Norme sup.
1,7	1,9	1,8	-6%	6%
1,91	2,1	2	-5%	5%
2,11	2,3	2,2	-4%	5%
2,31	2,5	2,4	-4%	4%
2,51	2,7	2,6	-3%	4%
2,71	2,9	2,8	-3%	4%

- Rituximab : 5 DS, couverture de 88% de la production annuelle

Bande		DS	Variance	
Norme inf.	Norme sup.		Norme inf.	Norme sup.
523	575	550	-5%	5%
576	630	600	-4%	5%
631	682	650	-3%	5%
683	735	700	-2%	5%
736	787	750	-2%	5%

- Doxorubicine : 4 DS, couverture de 77% de la production annuelle

Bande		DS	Variance	
Norme inf.	Norme sup.		Norme inf.	Norme sup.
85	94	90	-6%	4%
95	104	100	-5%	4%
105	114	110	-5%	4%
115	126	120	-4%	5%

- Vinorelbine : 5 DS, couverture de 99% de la production annuelle

Bande		DS	Variance	
Norme inf.	Norme sup.		Norme inf.	Norme sup.
30	33	32	-6%	3%
34	37	36	-6%	3%
38	41	40	-5%	3%
42	46	44	-5%	5%
47	52	50	-6%	4%

III.2.3.4.2. DCI en attente

- Oxaliplatine : 5 DS, couverture de 97% de la production annuelle

Bande		DS	Variance	
Norme inf.	Norme sup.		Norme inf.	Norme sup.
104	120	110	-5%	9%
121	136	130	-7%	5%
137	147	140	-2%	5%
148	160	150	-1%	7%
161	178	170	-5%	5%

Les gastro-entérologues nous ont fait part de quelques réticences vis-à-vis de la standardisation de l'Oxaliplatine, en raison de la fréquence de survenue des paresthésies. Ils ont émis le souhait de garder une finesse dans le calcul des doses. De plus, au cours de la préparation des volumes de poche à 250 mL et 500 mL peuvent être utilisés pour des dosages identiques. Il conviendra d'uniformiser les volumes avant d'envisager la standardisation de la DCI.

- Bévacizumab : 6 DS, couverture de 73% de la production annuelle

Bande		DS	Variance	
Norme inf.	Norme sup.		Norme inf.	Norme sup.
270	340	300	-10%	13%
341	450	400	-15%	13%
451	600	525	-14%	14%
601	760	700	-14%	9%
761	930	850	-10%	9%
931	1100	1000	-7%	10%
1101	1330	1200	-8%	11%

Le Bévacizumab est également en attente à cause de volumes de poches de solvant pouvant différer pour la même dose : les premières cures (C1) sont préparées dans un volume de 250 mL. Le volume peut être diminué à 100 mL en cas de bonne tolérance. Une harmonisation est ici aussi nécessaire avant de pouvoir commencer une préparation anticipée. Cependant, la diversité des doses dans les différents protocoles : 5, 10, 15 mg/ kg entraîne une répartition des doses prescrites plus large ne permettant pas toujours de dégager un consensus de DS.

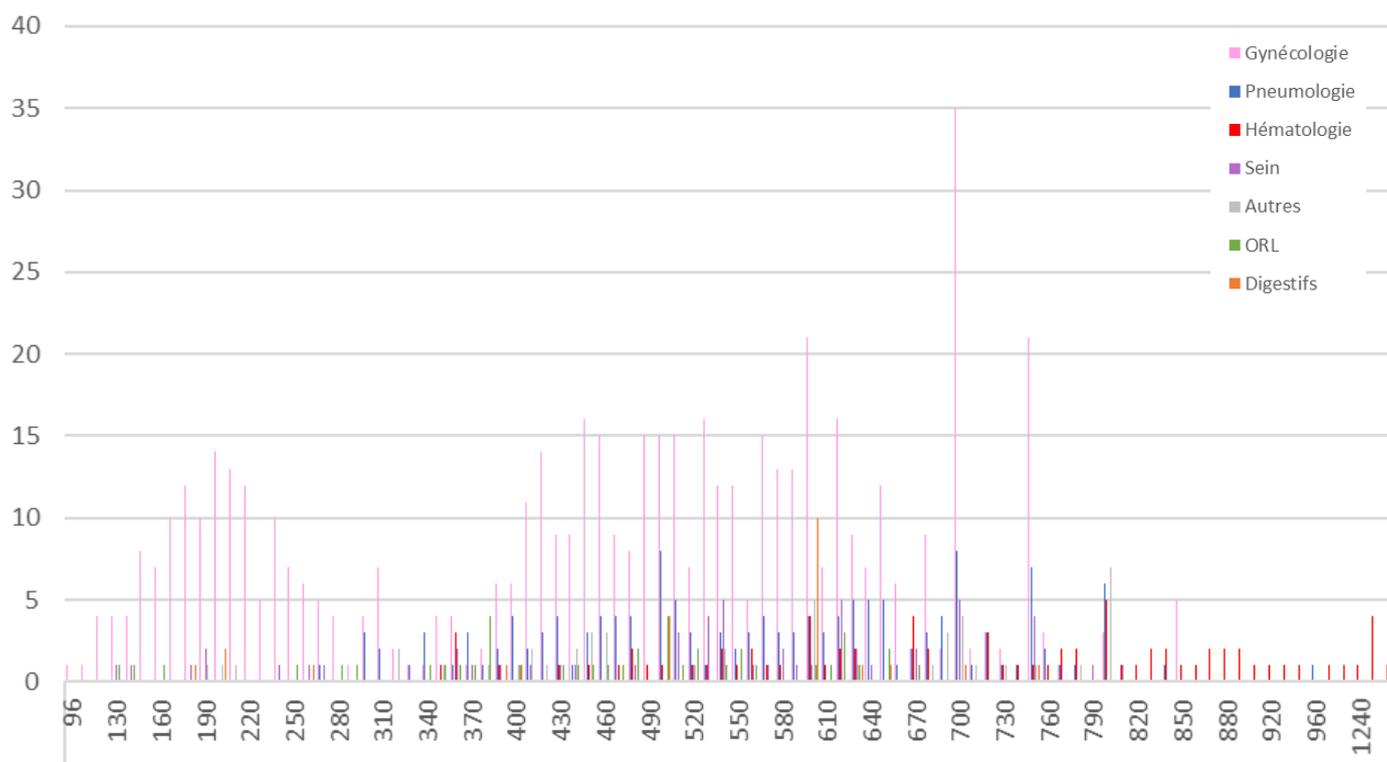
- Pémétréxed : 5 DS, couverture de 94% de la production annuelle

Bande		DS	Variance	
Norme inf.	Norme sup.		Norme inf.	Norme sup.
675	725	700	-4%	4%
726	775	750	-3%	3%
776	850	800	-3%	6%
851	950	900	-5%	6%
951	1050	1000	-5%	5%

Dans le cas du Pémétréxed, choix de l'équipe pharmaceutique de Saint-Cloud de différer le lancement de la standardisation, devant le faible volume de prescription.

III.2.3.4.3. DCI non retenues

➤ Carboplatine



Le Carboplatine n'a pas été retenue pour la standardisation des doses du fait de la :

- Dispersion multiphasique des doses
- Diversité des protocoles utilisés (gynécologie, pneumologie, hématologie...)
- Adaptation posologique en fonction de la créatinine plasmatique lors de chaque cure
- Pratique de plafonnement des doses non consensuelle, en fonction des localisations et protocoles : 700 mg, 750 mg, 800 mg.

Ces DS ont été présentées en COMEDIMS commune aux sites de Saint-Cloud et Paris, pour validation et approbation médicale. Elles ont été ensuite paramétrées dans le logiciel de prescription Chimio®. A l'heure actuelle, seule la prescription standardisée a été activée à Saint-Cloud. Un mode opératoire de formation a été diffusé aux prescripteurs du site de Saint-Cloud. Des analyses de suivi d'indicateurs ont permis d'évaluer cette évolution des modalités de prescription.

III.3. Indicateurs de suivi

Afin d'évaluer ce changement de pratique, nous avons retenu des indicateurs facilement mesurables et pertinents pour notre établissement, que nous développerons en reprenant les exemples détaillés plus haut.

III.3.1. Imprégnation des DS dans les habitudes de prescription

III.3.1.1. Récapitulatif général

Le lancement de la prescription en DS a été progressive. Dix DCI ont été activées dès la fin juillet 2021. L'analyse de l'imprégnation des DS a été réalisée sur la période du 1^{er} Août 2021 (M0) au 31 Janvier 2022 (M6), avec état des lieux au 6^{ème} mois (M6). Les résultats ont été synthétisés dans le tableau 26 ci-dessous.

DCI	Total général (M0-M6)	Total théorique		Total effectif		Pourcentage effectif	
		M0-M6	M6	M0-M6	M6	M0-M6	M6
Paclitaxel	2754	2509	420	2090	369	83%	86%
Cyclo-phosphamide	1134	1030	172	796	152	77%	88%
Trastuzumab	814	768	80	495	67	64%	84%
Docétaxel	744	625	118	538	106	86%	90%
Epirubicine	654	574	83	457	69	80%	83%
Trastuzumab Emtancine	370	348	64	312	57	90%	89%
Eribuline	205	179	26	139	22	78%	85%
Rituximab	144	124	17	80	8	65%	47%
Doxorubicine	413	286	39	198	31	69%	79%
Vinorelbine	225	199	28	129	24	65%	86%

Tableau 26 : Taux de prescription en DS sur 6 mois, sur 10 DCI

Total général : nombre de prescriptions de la DCI dans la période d'étude

Total théorique : prescriptions incluses dans l'intervalle standardisé

Total effectif : prescriptions réellement standardisées

Pourcentage effectif de standardisation : total effectif/total théorique. Variable utilisée comme marqueur de l'imprégnation des DS dans les habitudes de prescription.

Le pourcentage effectif de standardisation sur les 10 DCI présentées ci-dessus est de 76% sur 6 mois (M0-M6) et de 82% au 6^{ème} mois (M6). Ce taux semble plus important au 6^{ème}, à l'image d'une imprégnation progressive au cours du semestre : l'adhésion des prescripteurs est relativement bonne.

Nous allons détailler les DCI présentées dans la partie III.2.3 : Paclitaxel, Trastuzumab et Trastuzumab Emtansine.

III.3.1.2. Exemple de cytotoxique : Paclitaxel

➤ Avant standardisation : année 2020

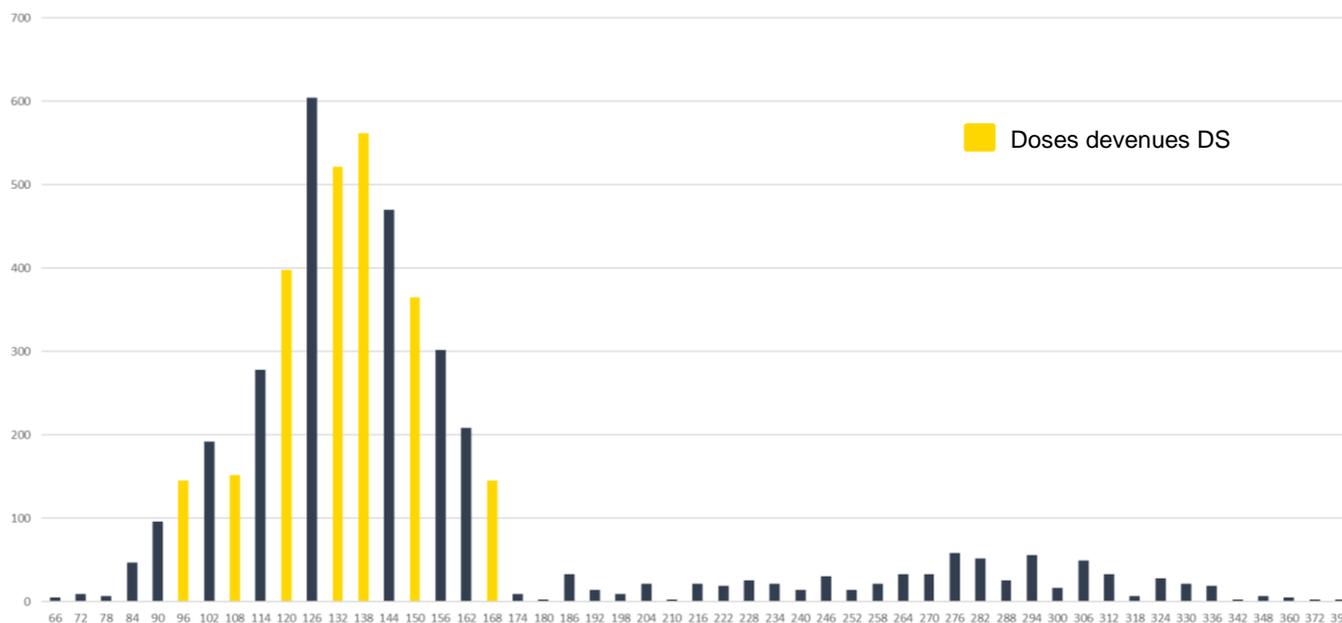


Figure 27 : Répartition des doses de Paclitaxel avant standardisation

➤ Analyse sur 6 mois : 1^{er} Août 2021 au 31 Janvier 2022

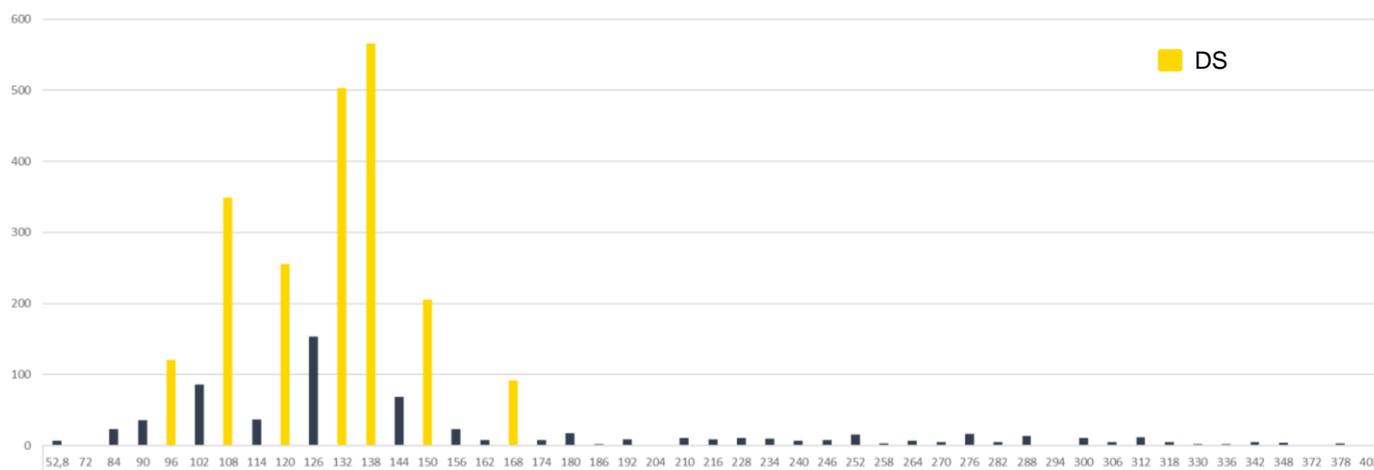


Figure 28 : Répartition des doses de Paclitaxel durant la période d'étude

L'intervalle standardisé concerne les doses de 90 à 176 mg. D'après la dispersion des doses, le total théorique 2509 prescriptions sur les 2754 enregistrées, soit un total de 92%. Le total effectif est de 2090 prescriptions, soit 76%. Sur la période M0-M6, les médecins ont donc eu recours aux DS dans 83% des prescriptions de Paclitaxel situées dans l'intervalle standardisé (figures 28 et 29).

➤ Analyse du 6^{ème} mois : Janvier 2022 (M6)

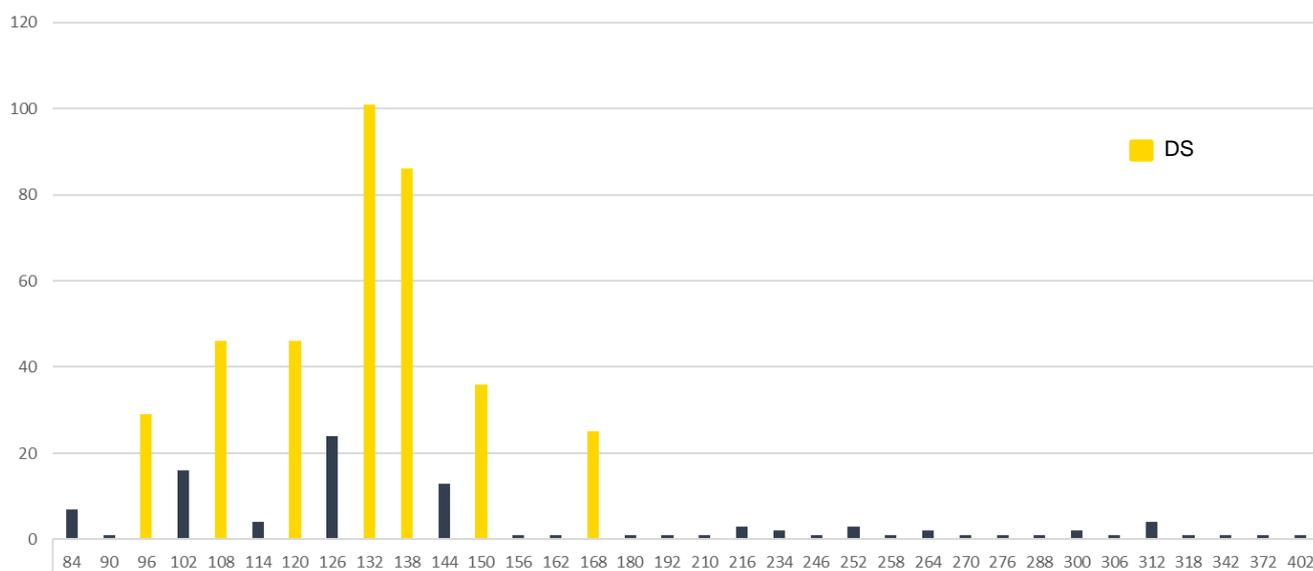


Figure 29 : Répartition des doses de Paclitaxel au 6ème mois

D'après la dispersion des doses, le total théorique de prescriptions DS correspond à 429 sur les 465 enregistrées, soit un total de 92%. Le total effectif est de 369 prescriptions, soit 79%. Sur la période M0-M6, les médecins ont eu recours à des DS dans 86% des prescriptions situées dans l'intervalle standardisé.

On remarque une bonne adhésion des prescripteurs, plutôt stable sur le semestre. Certaines doses non standardisées semblent persister malgré la couverture par l'intervalle standardisé. Plusieurs causes peuvent l'expliquer : premièrement, il n'y a pour l'instant pas ou peu d'incitation à la prescription en DS lors de la validation pharmaceutique, tant que la préparation en série n'a pas démarré. Ensuite, certaines doses semblent rester dans les habitudes de prescription des médecins, notamment les doses de 102, 126 et 144 mg.

III.3.1.3. Exemple d'anticorps monoclonal : Trastuzumab

➤ Avant standardisation : année 2020

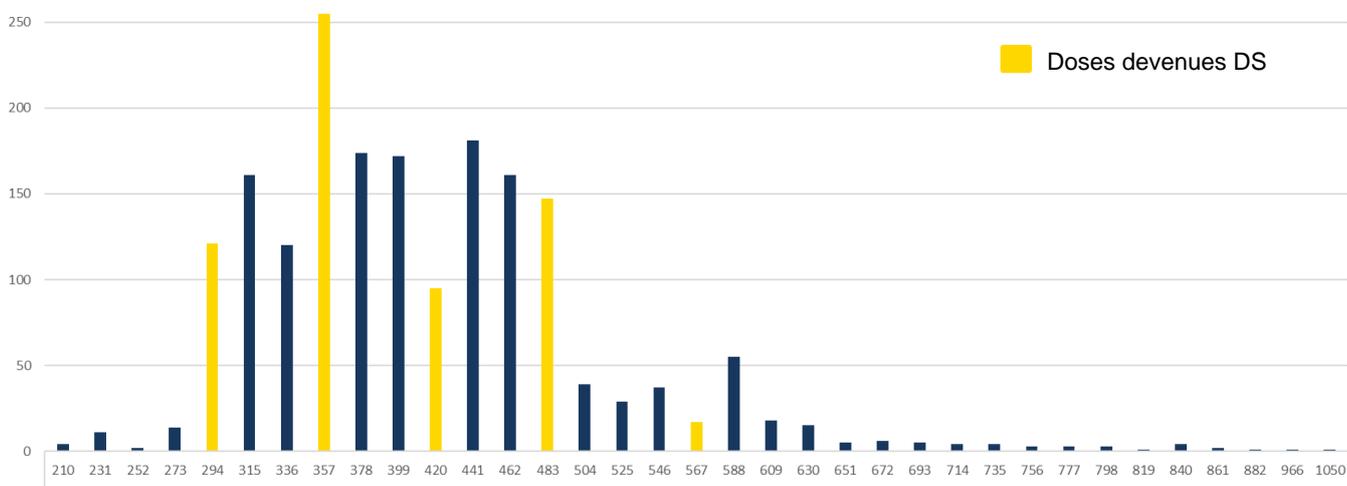


Figure 30 : Répartition des doses de Trastuzumab avant standardisation

➤ Analyse sur 6 mois : 1^{er} Août 2021 au 31 Janvier 2022

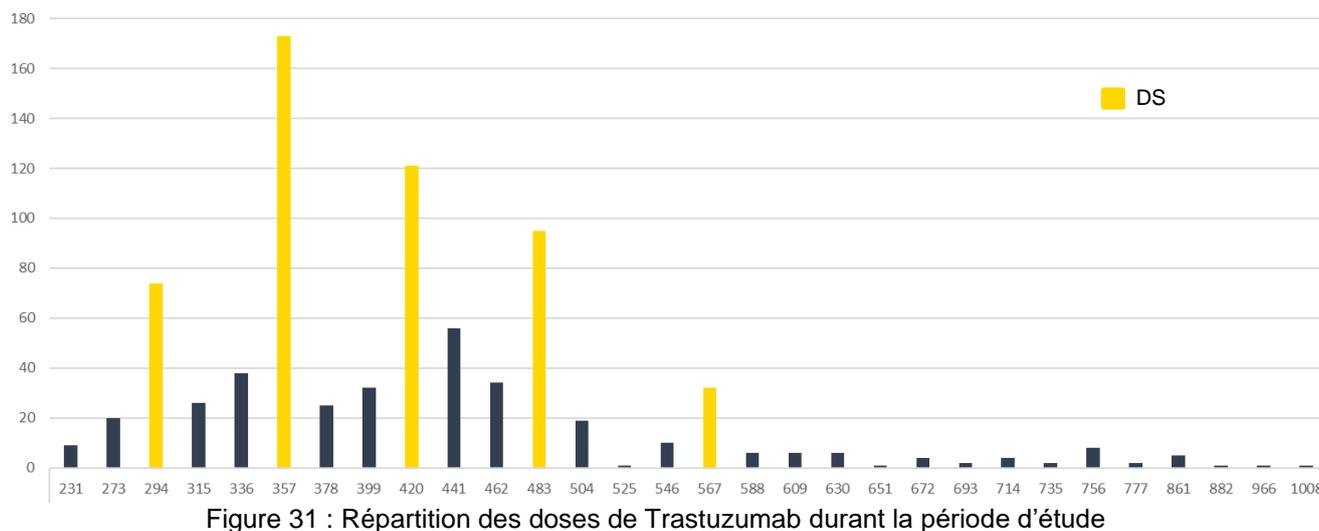


Figure 31 : Répartition des doses de Trastuzumab durant la période d'étude

L'intervalle standardisé proposé pour le Trastuzumab concerne les doses de 270 à 623 mg. D'après la dispersion des doses, le total théorique 768 prescriptions sur les 814 enregistrées, soit un total de 94%. Le total effectif est de 495 prescriptions, soit 61%. Sur la période M0-M6, les médecins ont donc eu recours aux DS dans 64% des prescriptions de Trastuzumab situées dans l'intervalle standardisé.

➤ Analyse du 6^{ème} mois : Janvier 2022 (M6)

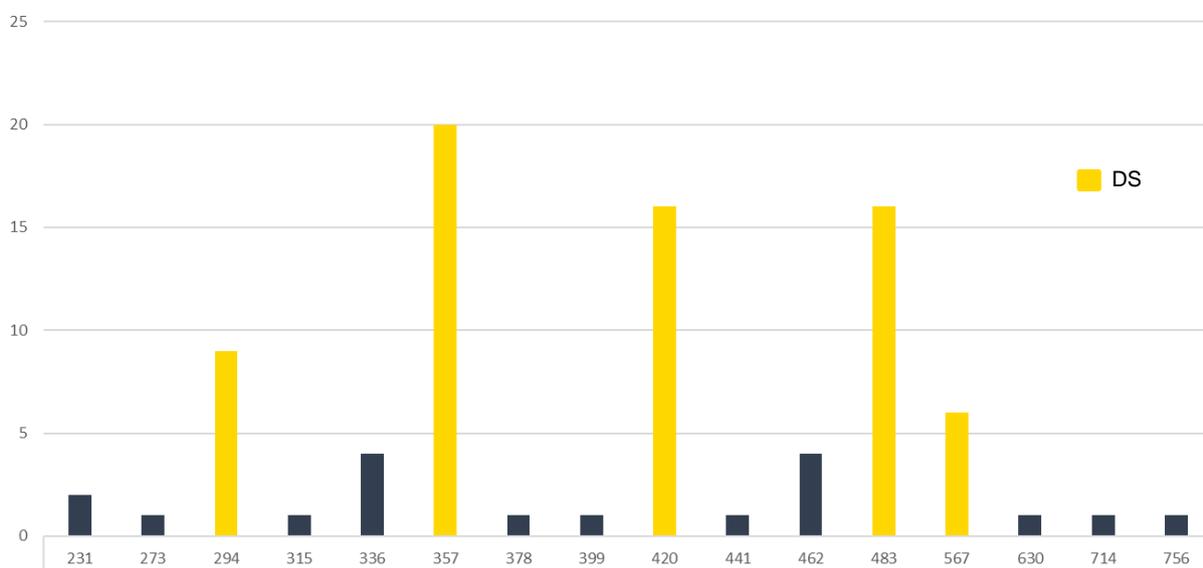


Figure 32 : Répartition des doses de Trastuzumab au 6^{ème} mois

D'après la dispersion des doses, le total théorique de prescriptions DS de Trastuzumab correspond à 80 sur les 85 enregistrées, soit un total de 94%. Le total effectif est de 67 prescriptions, soit 79%. Sur la période M0-M6, les médecins ont eu recours à des DS dans 84% des prescriptions situées dans l'intervalle standardisé.

L'adhésion des prescripteurs est plutôt bonne et semble s'améliorer à l'usage sur le semestre (figures 31 et 32).

Cela peut notamment s'expliquer par la volonté de certains prescripteurs de ne pas modifier les doses de patients stables, suivis au long cours, notamment dans l'indication du cancer du sein métastatique.

III.3.1.4. Exemple d'immunoconjugué cytotoxique : Trastuzumab Emtansine

➤ Avant standardisation : année 2020

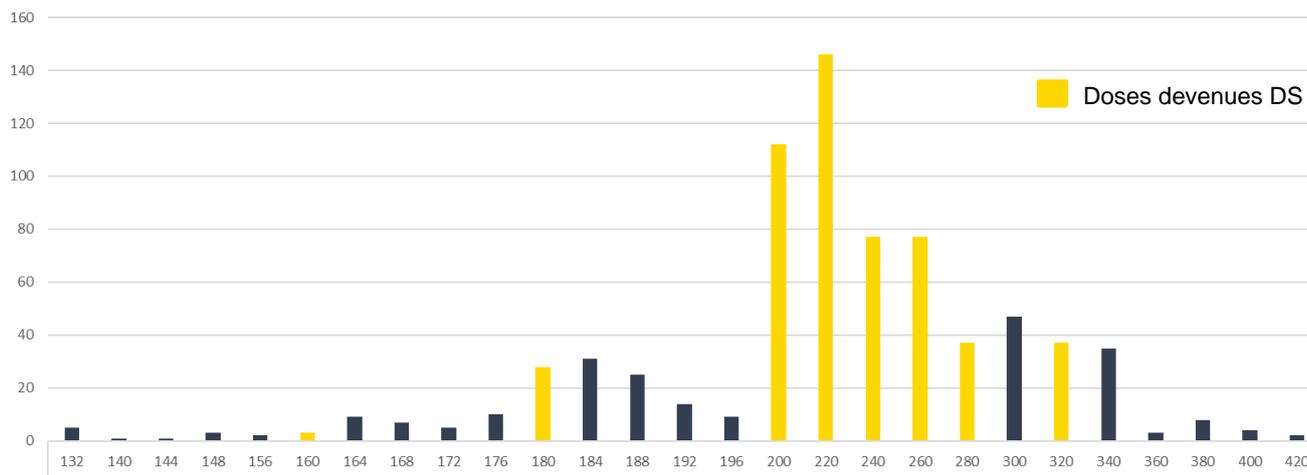


Figure 33 : Répartition des doses de T-DM1 avant standardisation

➤ Analyse sur 6 mois : 1^{er} Août 2021 au 31 Janvier 2022

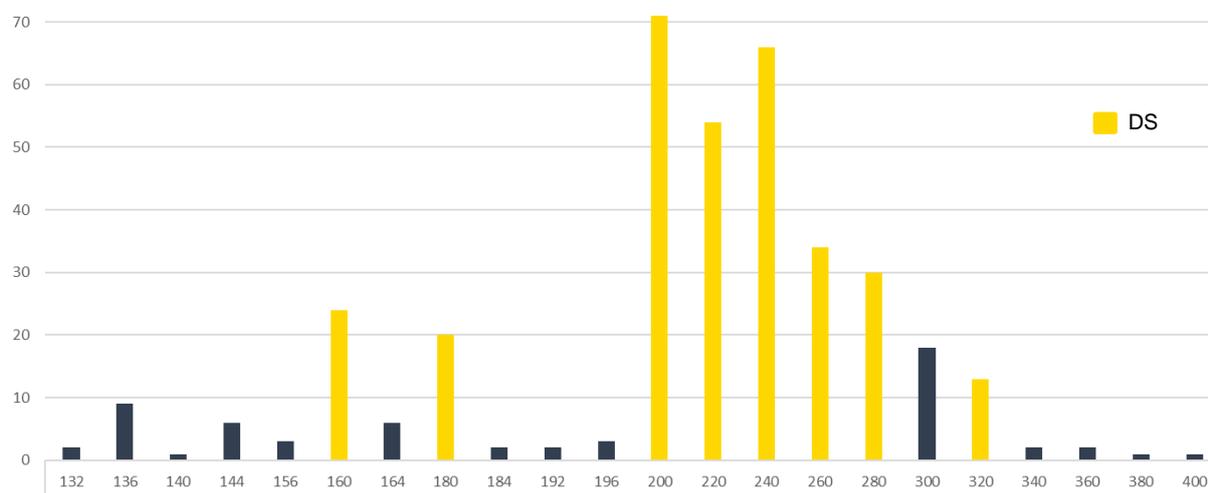


Figure 34 : Répartition des doses de T-DM1 sur la période d'étude

L'intervalle standardisé proposé pour le T-DM1 concerne les doses de 151 à 340 mg. D'après la dispersion des doses, le total théorique 348 prescriptions sur les 370 enregistrées, soit un total de 94%. Le total effectif est de 312 prescriptions, soit 84%. Sur la période M0-M6, les médecins ont donc eu recours aux DS dans 90% des prescriptions de T-DM1 situées dans l'intervalle standardisé.

➤ Analyse du 6^{ème} mois : Janvier 2022 (M6)

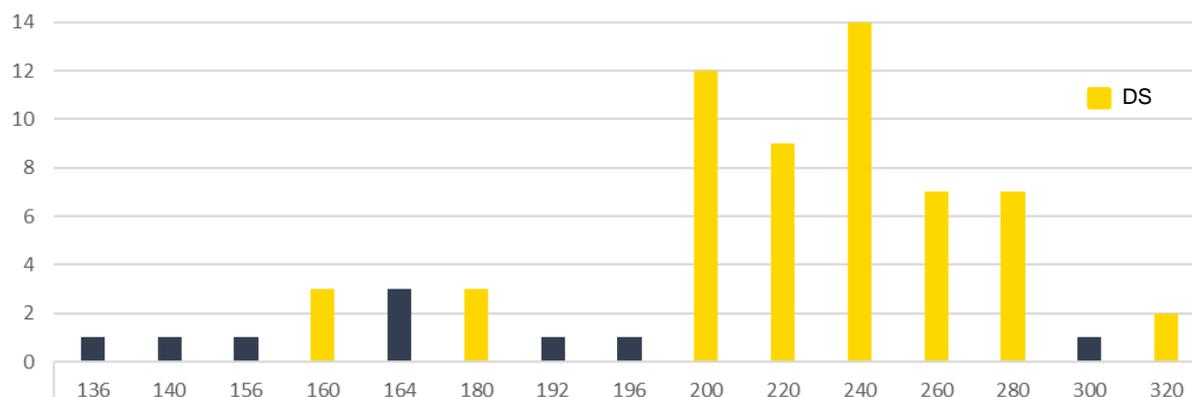


Figure 35 : Répartition des doses de T-DM1 au 6^{ème} mois

D'après la dispersion des doses, le total théorique de prescriptions DS de T-DM1 correspond à 64 sur les 66 enregistrées, soit un total de 97%. Le total effectif est de 57 prescriptions, soit 86%. Sur la période M0-M6, les médecins ont eu recours à des DS dans 89% des prescriptions situées dans l'intervalle standardisé.

Très bonne adhésion des prescripteurs, relativement stable sur le semestre (figures 34 et 35).

Nous avons pu voir que les DS ont progressivement été incluses dans les habitudes de prescription de nos prescripteurs, nous allons ensuite déterminer si ce changement de pratique a eu une influence sur le nombre de retours de préparations non-administrées.

III.3.2. Evolution des retours, réattributions et pertes

Nous avons pris le récapitulatif des retours et des pertes sur un an autour de l'activation de la prescription standardisées, à savoir du 1^{er} Février 2021 au 31 Janvier 2022.

III.3.2.1. Récapitulatif général

➤ Analyse des retours : Février 2021 – Janvier 2022

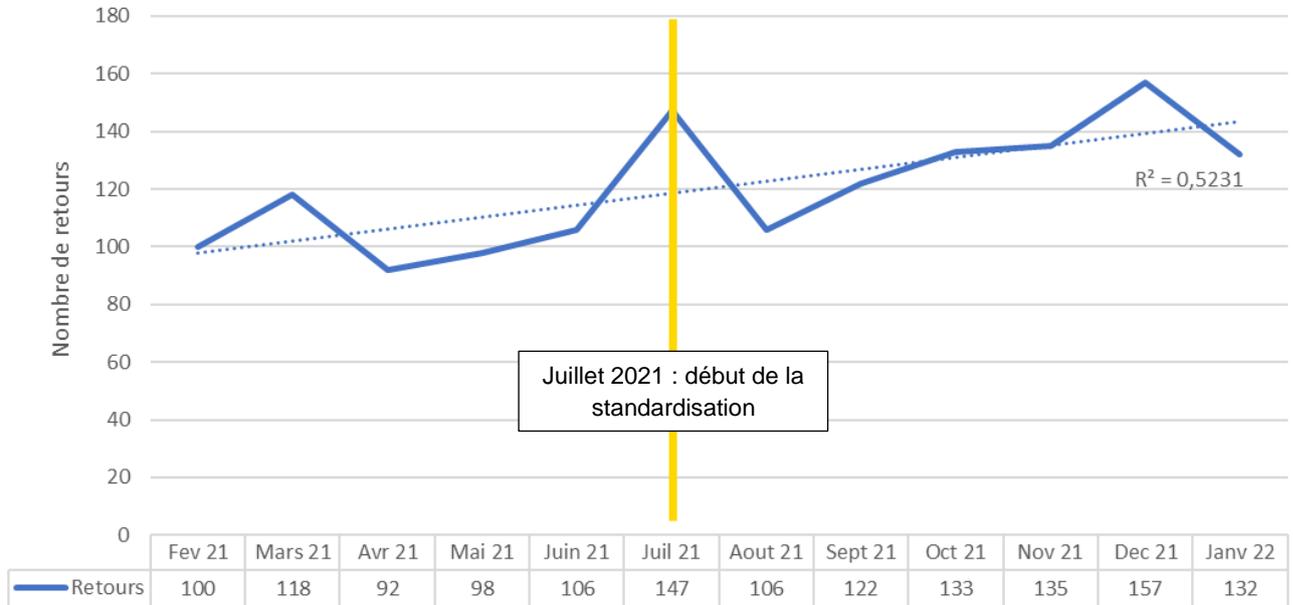


Figure 36 : Evolution des retours mensuels d'anticancéreux non administrés sur un an

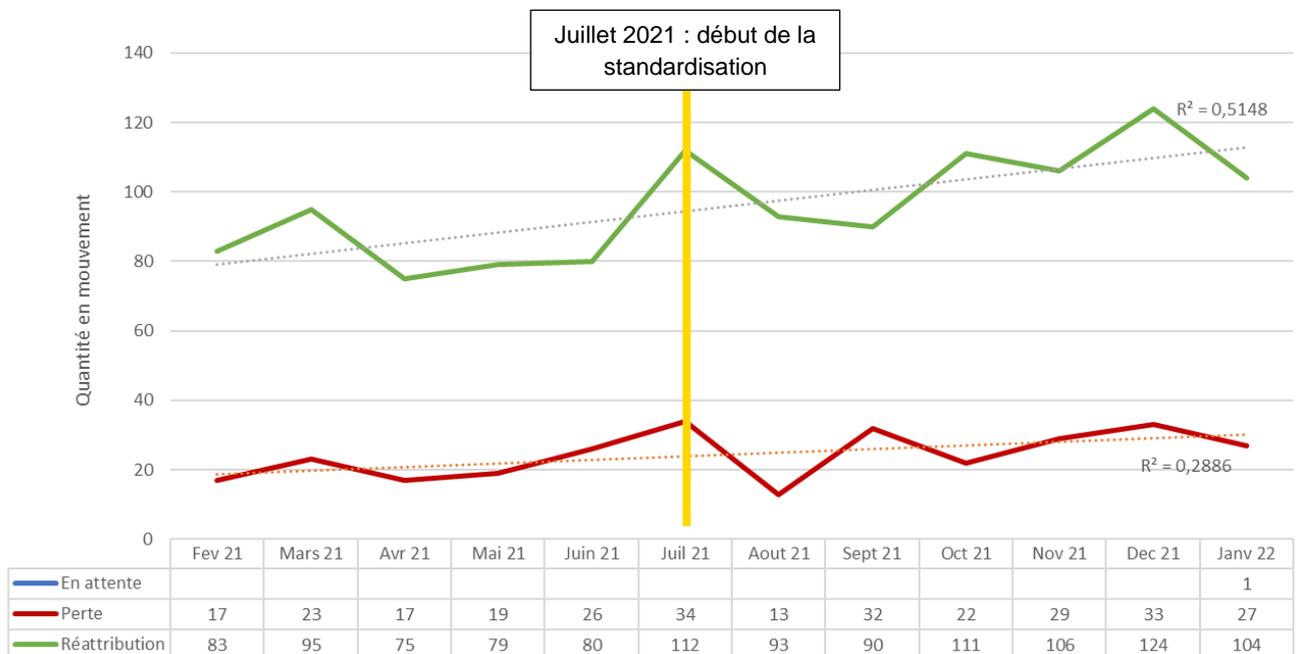


Figure 37 : Evolution des réattributions et pertes mensuelles d'anticancéreux sur un an

On remarque une légère tendance à la hausse des retours sur un an (figure 36), avec une proportion plus importante des réattributions que des pertes (figure 37). Cependant le coefficient de corrélation laisse suggérer un faible lien entre les points et par conséquent une faible possibilité de prédiction grâce à ces simples courbes.

III.3.2.2. Exemple de cytotoxique : Paclitaxel

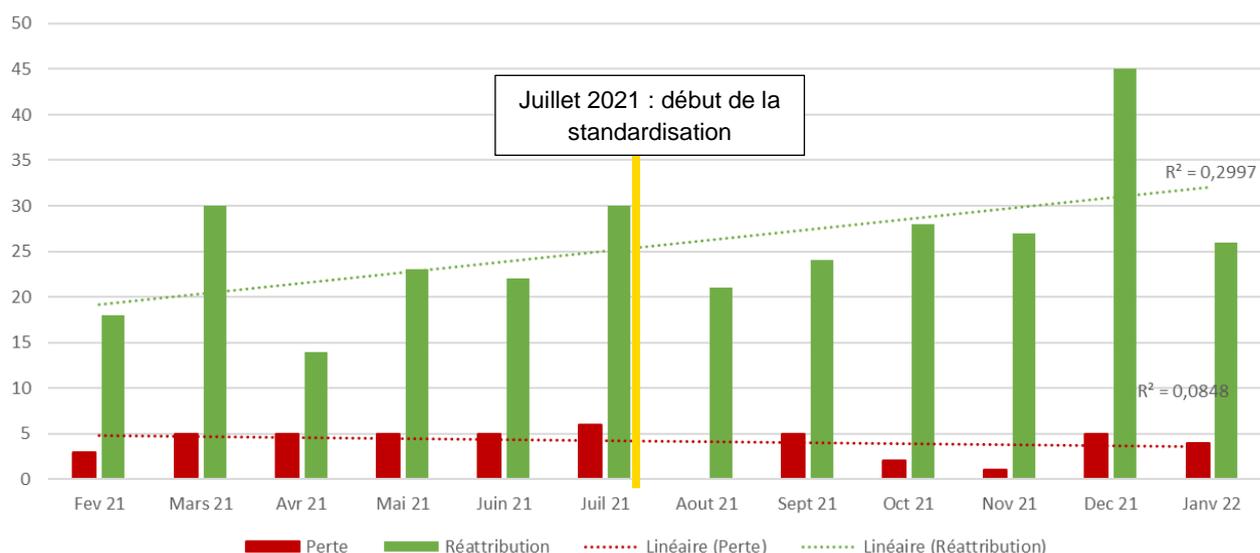


Figure 38 : Evolution des réattributions et pertes mensuelles de Paclitaxel sur un an

Le graphique 38 ci-dessus décrit l'évolution des préparations de Paclitaxel retournées à l'UPCI depuis le lancement de la standardisation. On remarque des proportions similaires de pertes et de réattributions au fil des mois.

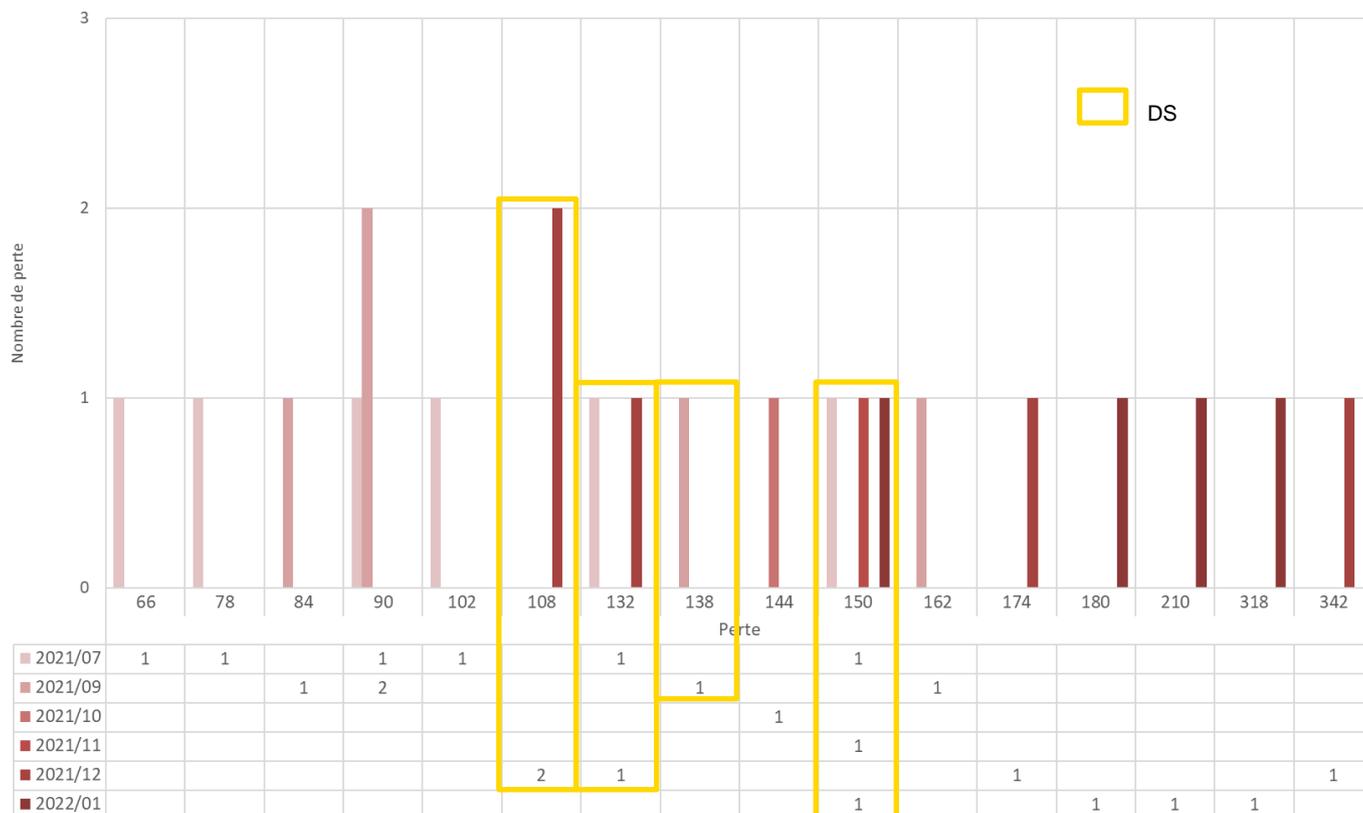
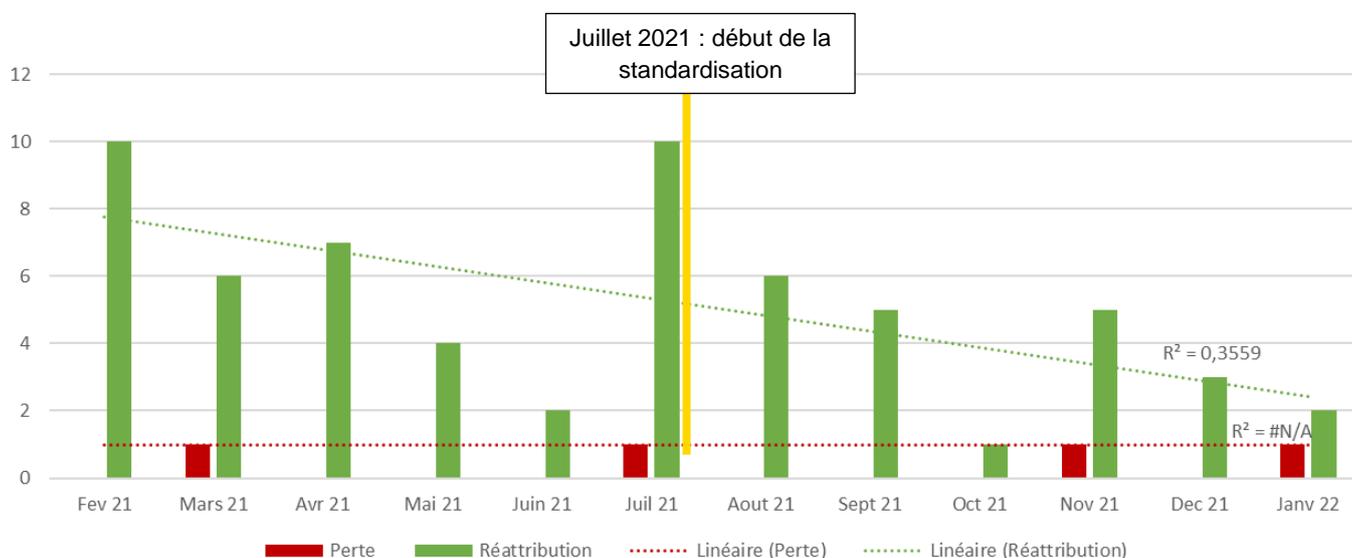


Figure 39 : Détail des pertes de Paclitaxel, par dosage et par mois

Les doses correspondant à des DS ont été encadrées en jaune dans la figure 39 ci-dessus. Les pertes de Paclitaxel semblent stables en fonction des dosages et au fil des mois.

III.3.2.1. Exemple d'anticorps monoclonal : Trastuzumab



L'évolution des préparations de Trastuzumab retournées à l'UPCI a été représenté sur la figure 40 ci-dessus. La dispersion des valeurs semble aléatoire d'un mois à l'autre.

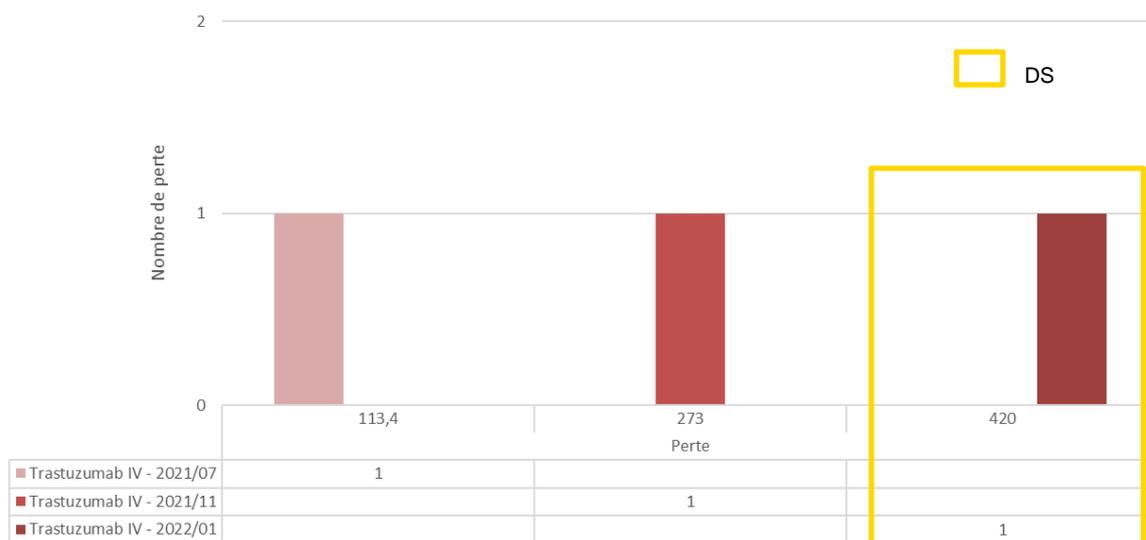


Figure 41 : Détail des pertes de Trastuzumab, par dosage et par mois

Les doses correspondant à des DS ont été encadrées en jaune dans le graphe 41 ci-dessus. Le faible taux de pertes de Trastuzumab s'explique en grande partie par la vigilance accrue accordée aux molécules onéreuses retournées.

III.3.2.2. Exemple d'immunoconjugué cytotoxique : Trastuzumab Emtansine

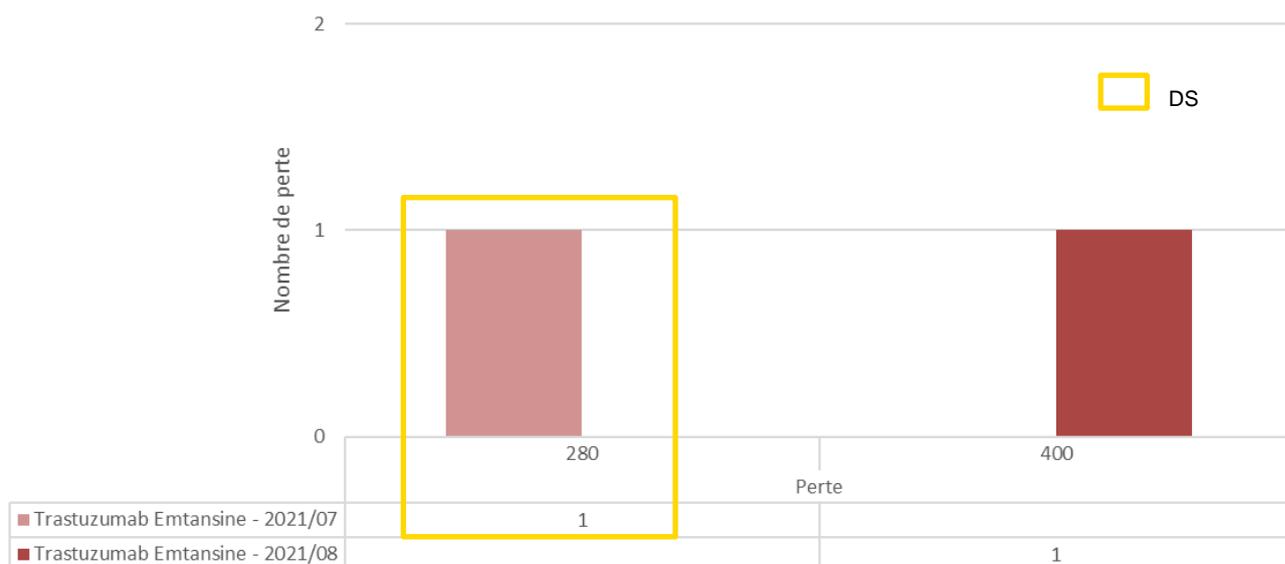


Figure 42 : Détail des pertes de T-DM1, par dosage et par mois

La préparation du T-DM1 n'est pas anticipée dans notre établissement. Elle est également difficilement anticipable et réattribuable à cause de sa stabilité de seulement 24h. Le Trastuzumab Emtansine n'est donc préparé qu'après le feu vert médical, donné le jour J. Par conséquent, les rares cas où le patient ne peut recevoir la cure, celle-ci est généralement perdue (figure 42).

L'analyse des retours montrent une tendance à l'augmentation de ceux-ci du fait de la dynamique d'anticipation la prescription, véhiculée par le principe de la standardisation de doses. En effet, les médecins prescripteurs ont moins de réticences à anticiper la prescription, car ils savent que si ces préparations ne sont pas administrées, elles pourront plus facilement être réattribuées à un autre patient. Le taux de réattribution est, lui-aussi, logiquement en hausse.

Enfin, nous allons déterminer si la prescription standardisée a eu une quelconque influence sur l'activité de notre unité de préparation.

III.3.3. Influence de la prescription standardisée sur la production quotidienne

Pour ce faire, nous avons analysé l'activité hebdomadaire enregistrée à l'UPCI sur 2 semaines différentes, durant des périodes de plein effectif et hors semaines de fériés ou vacances scolaires :

- Semaine 12 (2021) : du 22 au 26 Mars 2021
- Semaine 7 (2022) : du 14 au 18 Février 2022

L'analyse a montré des résultats similaires d'une période à l'autre, avec respectivement 77% et 76% de préparations réalisées à l'avance pour l'année 2021 et 2022. Sont considérées comme préparations anticipées toute préparation réalisée au moins une demi-journée avant le moment de convocation du patient : matin pour l'après-midi du jour, ou après-midi pour le lendemain matin.

Ont été représentées dans les graphiques ci-dessous (43 et 44) : les proportions de préparations anticipées *versus* celles réalisées en flux tendu, aux étapes de préparation et de dispensation, pour les deux périodes d'études :

➤ Semaine 12 (2021)

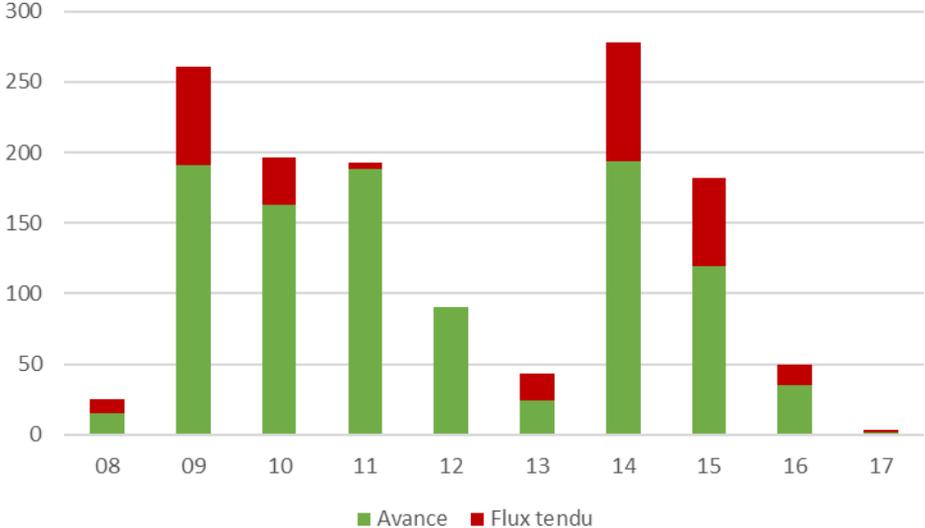


Figure 43 : Répartition de l'activité quotidienne de préparation sur la semaine 12 (2021)

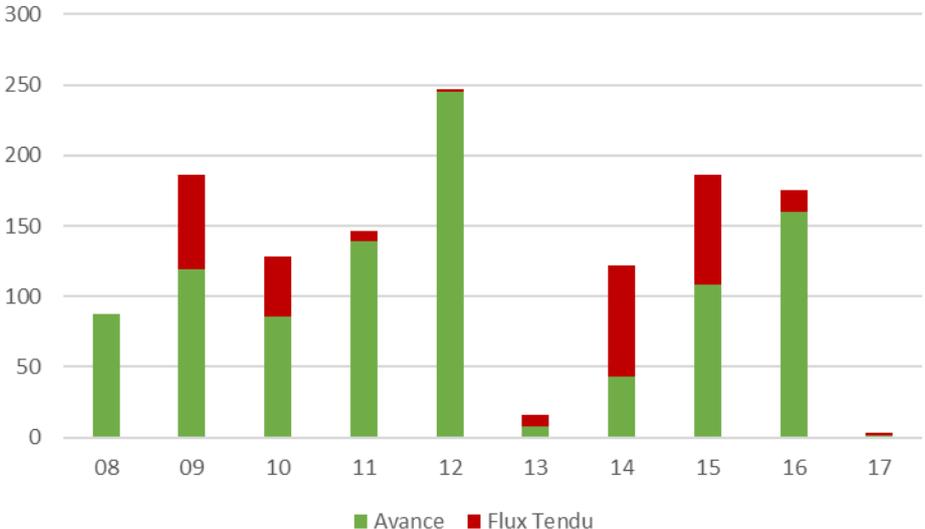


Figure 44 : Répartition de l'activité quotidienne de dispensation sur la semaine 12 (2021)

➤ Semaine 7 (2022)

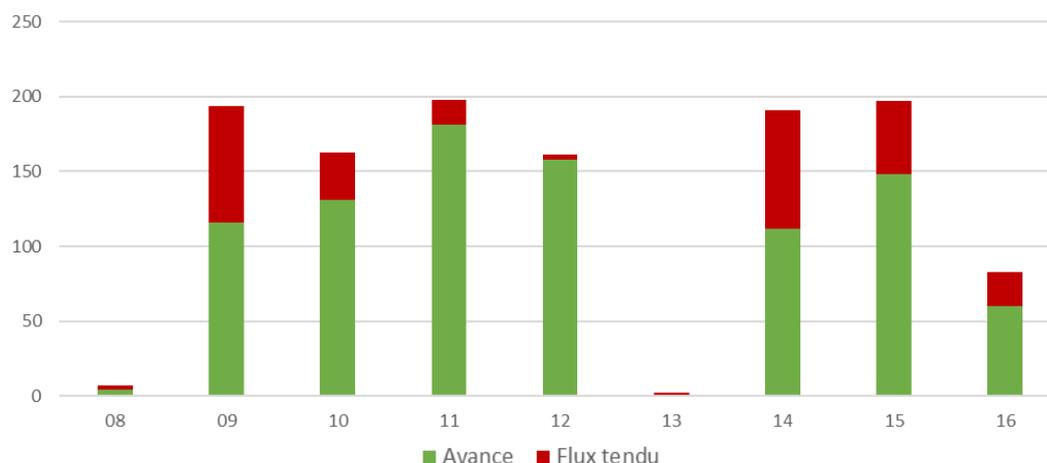


Figure 45 : Répartition de l'activité quotidienne de préparation sur la semaine 7 (2022)

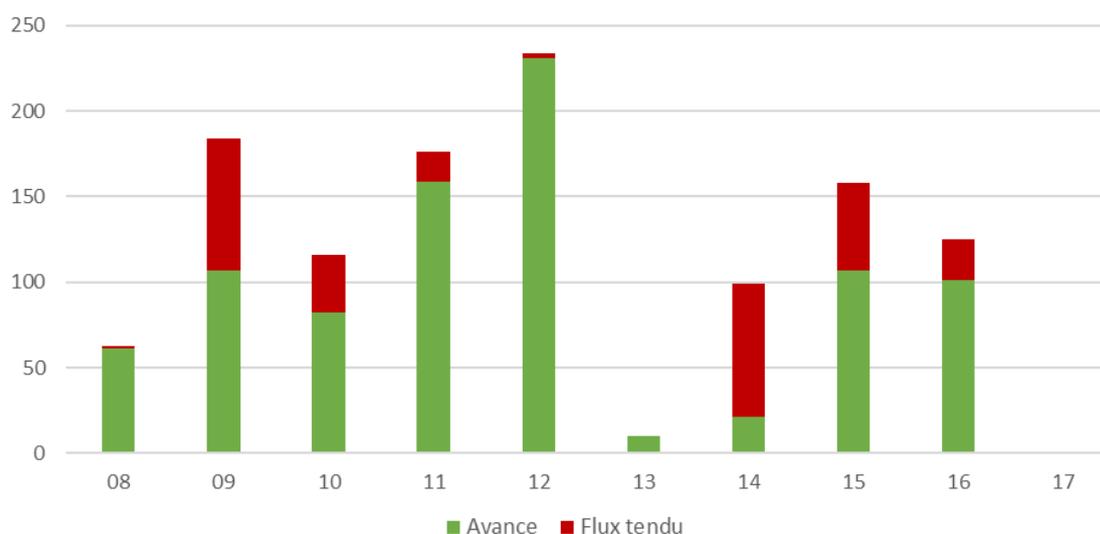


Figure 46 : Répartition de l'activité quotidienne de dispensation sur la semaine 7 (2022)

L'analyse de la répartition de la production quotidienne sur une semaine ne montre pas de changement flagrant suite au lancement de la prescription standardisée (figures 43 à 46). Dans tous les cas, on remarque que les préparations en flux tendu sont essentiellement retrouvées en début de demi-journée. De plus, la préparation anticipée représente déjà l'essentiel de la production quotidienne, ce qui semble favorable à la mise en place de la préparation en série sans trop perturber l'organisation existante.

Discussion

Notre démarche de mise en place d'un circuit de DS diffère quelque peu des retours d'expériences trouvés dans la littérature scientifique. En effet, même si l'intérêt de la standardisation n'est plus à démontrer, elle implique d'importants changements dans les pratiques de différents acteurs (prescripteurs, équipes pharmaceutique et paramédicale), au sein d'un processus déjà complexe. Nous avons donc souhaité sécuriser davantage le déploiement des DS au sein de notre centre par la réalisation d'une analyse de risques *a priori*.

➤ Analyse de risques

Dans le cadre de la réalisation de l'étude, nous avons appliqué le support d'AMDEC utilisé dans notre établissement, construit notamment à l'aide du guide de la HAS (14), pour en faciliter la mise en place et permettre une harmonisation des méthodes d'analyse de risques.

A titre de rappel, l'HAS positionne l'AMDEC parmi les méthodes de choix, en 2ème intention après une analyse de processus, pour la réalisation de cartographie de risque au sein d'établissement de santé.

De plus, cela nous paraissait intéressant d'utiliser une méthode *a priori* pour la mise en place d'une nouvelle activité sur un secteur déjà à risque. Nous avons pu identifier des modes de défaillances potentiels dû à l'ajout d'un circuit parallèle au système existant. La principale conséquence redoutée est d'aboutir à une organisation délétère pour le patient, avec des retards de prise en charge ou des chimiothérapies inadaptées (mauvais dosage ou DCI) avec un risque non négligeable d'iatrogénie médicamenteuse.

A l'issu de l'analyse, un faisceau d'arguments nous a incité à différer le lancement de la préparation en série : le risque d'apparition ou de majoration de TMS au sein de l'équipe de PPH, dûs à la réalisation de séries plus ou moins importantes de préparations identiques, ainsi que les problèmes de stockage des préparations finies. Le lancement aura lieu après le déménagement de la PUI courant 2023 dans de nouveaux locaux, l'automatisation de la nouvelle unité avec l'achat d'un automate Kiro® version isolateur, et où un espace de stockage sera dédié préparations DS en attente de dispensation. Les bénéfices de l'automatisation ont déjà été prouvés sur le site de Curie Paris après dix ans d'expérience.

Néanmoins, il est à noter que l'exhaustivité des risques, de leurs actions de maîtrise ainsi que l'objectivité de certaines cotations sont difficiles à évaluer. Elles s'appuient essentiellement sur la perception que les membres du groupe de travail ont des risques. Il pourrait être judicieux d'utiliser cette grille comme outil dynamique pour quantifier l'impact des actions de maîtrise de risque, après déploiement du nouveau circuit. De plus, une identification des risques *a posteriori* pourra mettre en évidence des défaillances non encore identifiées et ainsi enrichir la grille. Pour l'heure, 2 nouveaux modes de défaillances ont été mis en évidence après le lancement de la prescription en DS, liés à l'interface avec le logiciel Chimio®. La version software utilisée par les médecins ne propose pas systématiquement de substituer la dose prescrite par une DS lorsque cela est possible. Un autre souci est l'affichage du logo DS sur la prescription qui n'est pas systématiquement historisé. Il s'agit de risques non identifiés lors de l'analyse *a priori*, et qui, de ce fait, pourraient dans certains cas expliquer la non-prescription en DS dans un intervalle pourtant standardisé.

Des retours d'expériences sur l'utilisation de la gestion des risques *a priori* en établissements de santé ont été rapportés dans la littérature. Par exemple, l'unité centralisée de préparation des cytotoxiques du CHU de Nancy a également réalisé une analyse de risques *a priori*, pour

accompagner la mise en place de DS, dans le but d'identifier les risques liés à la production anticipée des chimiothérapies et à leur réattribution (15).

Toutefois, il est à noter que la méthode utilisée dans notre étude diffère de l'AMDEC traditionnelle. Nous avons coté une criticité, la Cb (produit de F x G (sans la détectabilité), puis une 2^{ème}, la Cr, obtenue après mise en place des actions de maîtrise. La détectabilité n'a pas été évaluée en tant que telle, mais elle a servi à pondérer la cotation de certains items : par exemple pour la défaillance n° 21 (cf. annexe n°1), à savoir l'erreur d'attribution de la DS, plusieurs causes ont été identifiées :

- Une erreur humaine : erreur de vigilance du pharmacien. (F3G3)
- Un problème de logiciel : validation de la bonne DS mais attribution de la mauvaise par le logiciel. (F1G4)

Dans la première situation, il s'agirait d'une attribution de la mauvaise DS pour cause d'inattention du pharmacien. Le deuxième cas de figure, plus insidieux, serait une situation où la DS proposée serait la bonne, mais qu'à cause d'un problème de logiciel, un mauvais dosage voire une mauvaise DCI soit attribué à un patient donné. Nous avons donc majoré la gravité de la défaillance car elle serait plus difficile à déceler en routine, notamment à cause de la confiance accrue au logiciel informatique.

Autre point à souligner, le groupe de travail était composé essentiellement de l'équipe pharmaceutique des 2 unités (Saint-Cloud et Paris). Il aurait été intéressant de convier un représentant de l'équipe médicale et de l'équipe paramédicale, pour affiner l'identification des risques ainsi que les actions de maîtrise dans le versant prescription et administration. Cependant, il s'agit d'une méthodologie assez conséquente, notamment en termes de charge de travail, et rapidement chronophage, rendant difficile la participation systématique de chacun des intervenants. Toutefois, les événements précurseurs ou indésirables liés au circuit, y compris ceux portant sur la prescription ou l'administration des DS, ont été intégrés dans cette analyse de risques dans la mesure du possible.

➤ Standardisation des doses :

Lors de la restitution de l'enquête sur la connaissance du concept du DB, certains prescripteurs se sont posés la question de la nécessité d'insérer cette stratégie dans un essai de non infériorité pour validation. Un groupe de pharmaciens hospitaliers et biologistes membres de la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO) ont monté un groupe de recherche pour tenter de démontrer l'équivalence clinique et pharmacocinétique. L'équivalence pharmacocinétique a pu être mise en évidence pour certaines molécules (39), mais cela n'a pu être le cas pour l'équivalence clinique. Celle-ci nécessiterait un nombre conséquent de patients pour obtenir la puissance statistique nécessaire. De plus, il conviendrait de réaliser un essai par DCI, au vu de la diversité de l'arsenal thérapeutique. Il s'agit donc d'un projet de grande envergure, difficile à mettre en place en pratique, et qui pourrait être moins pertinent d'un point de vue thérapeutique qu'une inclusion dans des essais cliniques pour de nouvelles stratégies thérapeutiques (DCI ou associations innovantes). La standardisation des doses se base donc seulement sur les informations obtenues lors des essais cliniques de phase 1, le principe de non infériorité pharmacocinétique démontrée pour un certain nombre de molécules et la pratique clinique médicale.

Concernant la méthode de standardisation, les critères d'éligibilité peuvent varier d'un établissement à un autre. Par exemple, plusieurs seuils de production minimale ont pu être déterminés. La plupart des unités françaises utilise le seuil de 250 préparations par an (9,33,43,54). Certaines d'entre elles l'ont fixés à 500, telles que la PUI du CHU de Metz-Thionville, qui possède une production annuelle similaire l'UPCI de Saint-Cloud, d'environ 30 000 préparation par an (68). Cependant, faire ce choix ne permettrait pas de standardiser l'ensemble des DCI que nous avons sélectionnées, mais son utilisation pourrait servir à prioriser le lancement de la préparation en série. Ensuite, les nombreux travaux publiés nous ont permis de tolérer des arrondis de doses de supérieurs aux 5% du concept originel, pouvant aller jusqu'à 10% pour les cytotoxiques et les immunoconjugués cytotoxiques et 15% pour les anticorps monoclonaux. Cette tolérance a facilité l'extension de l'intervalle standardisé et l'ajustement des doses au volume de préparation. Ces écarts de doses ont été validés de façon collégiale par les médecins du centre, et adaptés si nécessaire. Toutefois ces seuils doivent être adaptés à « l'écologie » des prescriptions et la pratique clinique des oncologues et hématologues de l'établissement.

Un autre point à relever est que notre analyse a été effectuée sur les données de 2020, année de pandémie ayant impacté l'activité au sein de notre établissement. Certaines DCI ont été externalisées en établissements d'HAD privés durant cette période, sortant donc de notre base d'analyse.

Pour la préparation anticipée de DS, un des autres principaux critères de sélection trouvés dans la littérature est la stabilité physicochimique, variable selon les centres et le statut des préparations DS. Dans la plupart des cas, cette stabilité doit être supérieure à 14 jours, avec un optimum de 21 jours permettant d'éviter des pertes de préparations réalisées à l'avance. Néanmoins, nous avons choisi de conserver le Trastuzumab Emtansine, malgré sa péremption de seulement 24h. En effet, l'homogénéité de notre cohorte nous a permis d'identifier des DS. Le gain potentiel serait une anticipation de la préparation jusqu'à 12h à l'avance, si l'on parvenait à coordonner les convocations par profil de dose. Cela permettrait une réattribution facilitée et surtout un temps d'attente amoindri pour le patient.

Autre point important à prendre en compte : le procédé de préparation. Si le choix est d'utiliser un procédé de répartition, avec la préparation d'une poche mère répartie en poches filles, le statut de cette préparation sera une préparation hospitalière. Une déclaration à l'ARS et à l'ANSM sera obligatoire et cela imposera des contrôles microbiologiques renforcés. C'est ce procédé qu'a choisi l'hôpital Saint-Louis (67).

Enfin, la détermination des DS n'est pas figée dans le temps. Elle doit suivre l'évolution des stratégies thérapeutiques, des pratiques médicales et des cohortes des patients au sein de l'établissement. Des réévaluations régulières et la mise au point des indicateurs de suivi sont nécessaires.

Discutons maintenant de notre retour d'expérience. A l'heure actuelle, la prescription standardisée est activée pour 13 molécules sur le site de Saint-Cloud.

L'analyse de l'imprégnation des DS dans les pratiques de prescription du site de Saint-Cloud montre une persistance de certaines doses classiques, malgré la couverture de celles-ci par l'intervalle standardisé : certaines causes ont pu être identifiées :

- Bugs de logiciel avec une perte de la DS d'un cycle à l'autre en cas de modification du poids, ou d'application d'une concession de dose

- Roulement important des prescripteurs (nouveaux médecins en HDJ, internes en médecine...)
- Poursuite de doses initialement instaurées avant la mise en place des DS en juillet 2021
- Réticences voire non adhésion médicale notamment pour les patients les plus fragiles
- Pas d'appel systématique du prescripteur dès que DS non utilisée.

Une analyse approfondie des causes permettrait de déterminer si le taux de prescriptions non standardisées est dû à un problème d'adhésion médicale, lié soit à un ou des prescripteurs particuliers, ou à un besoin clinique de certaines doses dans certaines situations (exemple : plafonnement de doses). En effet, le prescripteur restant « souverain », la détermination de la DS est d'avantage un choix qui se doit d'être clinique/médical que pharmaceutique. Il serait intéressant et important de suivre l'utilisation de ces DS pour s'adapter au mieux aux pratiques cliniques.

L'analyse des retours, pertes et réattributions ainsi que de la production quotidienne n'a pas mis en évidence de changement probant depuis la mise en place de la prescription en DS. Premièrement, car le recul n'est que de 6 mois pour les premières molécules, mais aussi car la production quotidienne est essentiellement constituée d'avance, d'au moins une demi-journée (matin pour l'après-midi ou après-midi pour le matin suivant). Le système est déjà plutôt efficace dans la mise à disposition des préparations aux HDJ. De plus, la culture du retour et de la réattribution est déjà bien ancrée au sein de notre établissement.

Nos indicateurs ont été choisis selon pertinence et la faisabilité, dans le sens où il ne fallait pas tracer d'indicateur manuel supplémentaire. Certaines études économiques sont réalisées par des équipes hospitalières, ce qui n'a pas été notre choix car l'efficacité initiale de notre système ne permet pas de dégager, à notre avis, de réel bénéfice. A l'avenir, de nouveaux indicateurs seront éventuellement à prévoir, avec la production en série de DS.

Conclusion

Face à une augmentation considérable de l'activité de production d'anticancéreux (+46% entre 2011 et 2019), une évolution de l'organisation du département pharmacie de l'Institut Curie a été nécessaire pour faire face à l'augmentation de la charge de travail à effectif constant. Des solutions ont été trouvées pour fluidifier cette activité et réduire le temps d'attente du patient, telles que la prescription et la préparation anticipée des anticancéreux injectables. La mise en place d'un circuit de DS à Saint-Cloud s'inscrit dans cette démarche d'optimisation des flux et moyens. Les bénéfices de la standardisation des doses ont été démontrés, d'un point de vue organisationnel et économique. Elle semble être une évolution rationnelle des pratiques du centre, notamment avec le déploiement effectif sur le site de Paris depuis une dizaine d'années désormais. Par ailleurs, les exigences de qualité sont elles-mêmes de plus en plus importantes, la démarche de gestion des risques fait partie des points d'attention relevés lors de la révision des BPP. Nous avons donc entrepris de réaliser une analyse de risques *a priori*, pour accompagner la mise en place du circuit de DS sur le site de Curie Saint-Cloud.

L'AMDEC réalisée a mis en évidence 52 modes de défaillances potentiels, ce qui a permis d'anticiper des actions de maîtrise de ces risques, en prévision du lancement de la nouvelle activité. Il conviendra de se servir de l'outil comme support de suivi des risques identifiés et de compléter l'analyse avec une méthode *a posteriori* si nécessaire.

Ensuite, un questionnaire a été élaboré en vue d'introduire le principe et le projet de standardisation des doses aux prescripteurs. Les retours globalement favorables nous ont confortés dans notre démarche (100% des réponses). Pour la suite, nous nous sommes appuyés sur la méthodologie publiée de l'Institut Curie (site de Paris) en collaboration avec l'hôpital Saint-Louis. Nous avons donc réalisé une analyse rétrospective de la production d'anticancéreux sur l'année 2020, puis établi des critères d'éligibilité de DCI et de détermination des doses (DS et intervalles de doses). L'instauration du circuit se fera en 2 étapes : prescription en DS puis préparation en série.

Pour la prescription standardisée, le postulat retenu a été : une fréquence minimale de 250 préparations par an, avec une homogénéité dans la répartition des doses, suffisante pour couvrir 70% de la production avec un nombre de 7 DS dans l'idéal, des écarts de doses de 10% maximum pour les cytotoxiques et les immunoconjugués cytotoxiques et 15% pour les anticorps monoclonaux. Bien entendu, ces seuils pourront être revus au cas par cas, après concertation médicale.

Pour la préparation en série, le critère principal est la stabilité physicochimique étendue des DCI après reconstitution et dilution (minimum 14 jours, optimum de 21 jours). Ensuite, il conviendra de prioriser les dosages les plus prescrits par molécule, avec à ce stade, prise en compte des DCI en dose fixe.

A l'heure actuelle 13 sont prescrites en DS : Paclitaxel, Fluorouracile (diffuseurs), Cyclophosphamide, Trastuzumab, Docétaxel, Epirubicine, Irinotécan, Gemcitabine, Trastuzumab Emtansine, Eribuline, Rituximab, Docétaxel, et Vinorelbine. L'analyse des indicateurs de la seule prescription en DS montre une bonne imprégnation de ces doses dans les habitudes de prescriptions : 76% sur la période de 6 mois, avec 82% à M6. Cela montre une bonne acceptation des médecins de la pratique, sans induire de pertes supplémentaires liées à des arrondis inappropriés. Enfin, pas de changement probant sur la répartition de la

production quotidienne, à 75% composée d'avance. Ces premiers résultats sont donc plutôt encourageants pour le bon déroulé de la suite de l'implantation du circuit.

Certains délais sont incompressibles quand d'autres, tels que le délai de préparation et de mise à disposition des anticancéreux injectables au service de soins, peuvent être améliorés. A l'heure où les hôpitaux de jour accueillent de plus en plus de patients, la demande de préparation augmente sur un temps restreint. La standardisation apparaît comme est une des solutions pour répondre à ce surcroît d'activité, tout en maintenant un niveau de qualité et de sécurité satisfaisants pour le patient.

Ce travail nous a permis d'identifier les points critiques du projet et de démontrer la faisabilité d'un circuit de DS au sein de notre CLCC ; le tout en vue d'optimiser la production, d'organiser les flux sans ajout de risque supplémentaire déraisonné.

Références bibliographiques

1. Cancers [Internet]. Santé Publique France. [cité 26 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers>
2. Infrah N, Breton T. Panorama des cancers en France - Edition 2021 [Internet]. Institut national du cancer; 2021 [cité 26 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-Edition-2021>
3. Chiffres clés de la chimiothérapie [Internet]. Institut national du cancer. 2021 [cité 26 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements/Chimiotherapie/Chiffres-cles-de-la-chimiotherapie>
4. La stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 - Stratégie de lutte contre les cancers en France [Internet]. Institut national du cancer. 2021 [cité 26 déc 2021]. 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>
5. Lombard T. Gestion des risques a priori: application de la méthode AMDEC à la production des médicaments anticancéreux au CHU de Grenoble [Thèse d'exercice : Pharmacie hospitalière]. [Grenoble]: Université Grenoble Alpes; 2016.
6. Girault E. Analyse Globale des Risques appliquée au processus de préparation des cytotoxiques injectables en milieu hospitalier [Thèse d'exercice : Pharmacie hospitalière]. [Rennes]: Université de Rennes; 2018.
7. Calmus S, Thuong CT, Morin S, May-Michelangeli L. Qualité des soins perçue par le patient – Indicateurs PROMs et PREMs. Haute Autorité de Santé; 2021 p. 134.
8. Rossinot H, de Jésus A, Sieradzki G, Lin J, Espérou H. L'observatoire des attentes des patients : une innovation UNICANCER. Innov Thérapeutiques En Oncol [Internet]. nov 2015 [cité 23 déc 2021];1(2). Disponible sur: <https://fr.slideshare.net/HlneRossinot/article-ito-63337039>
9. Garcia M. Standardisation des doses de chimiothérapie : mise en application à l'institut Paoli-Calmettes, Centre de Lutte Contre le Cancer de Marseille. [Thèse d'exercice : Pharmacie hospitalière]. [Marseille]: Aix-Marseille Université; 2019.
10. Escalup L, Hurgon A, Chastang A, Moulard M, Harlez N, Pradelle J, et al. Apport de la méthodologie LEAN en Hôpital de jour (HDJ) et Unité de production des chimiothérapies (UPAC) : amélioration du parcours patient. In Hyères; 2016 [cité 26 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/apport-de-la-methodologie-lean-en-hopital-de-jour-hdj-et-unite-de-production-des-chimiotherapies-upac-amelioration-du-parcours-patient>
11. Direction générale de l'offre de soins. Qualité de la prise en charge médicamenteuse : Outils pour les établissements de santé. 2012 févr p. 45.
12. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000023865866/>

13. Salomon V, Poulet P, Storme T, Crauste-Mancier S. Révision des Bonnes Pratiques de Préparation. In Hyères; 2021 [cité 7 déc 2021]. Disponible sur: <http://www.gerpac.eu/revision-des-bonnes-pratiques-de-preparation-2448>
14. Mettre en œuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 10 juill 2021]. 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
15. Sécurité des patients [Internet]. Organisation Mondiale de la Santé. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/patient-safety>
16. Manuel de certification des établissements de santé v2010 [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2008 [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: http://optimiz-sih-circ-med.fr/Documents/HAS_manuel_certif_v2010_12-11-2008.pdf
17. Le contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins (CAQES) [Internet]. Agence Régionale de Santé. [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/le-contrat-damelioration-de-la-qualite-et-de-lefficiency-des-soins-caques-2>
18. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique [Internet]. août 9, 2004. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000787078/>
19. Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires [Internet]. 2009-879 juill 21, 2009. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000020879475/>
20. Société Française de Pharmacie Clinique. Référentiel de Pharmacie Hospitalière [Internet]. 2010 [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: <https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2020/10/Re%CC%81fe%CC%81rentiel-de-Pharmacie-Hospitalie%CC%80re.pdf>
21. Bonnes pratiques de préparation [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-preparation>
22. Bonnabry P, Cingria L, Sadeghipour F, Ing H, Fonzo-Christe C, Pfister R. Use of a systematic risk analysis method to improve safety in the production of paediatric parenteral nutrition solutions. *Qual Saf Health Care*. avr 2005;14(2):93-8.
23. Bonnabry P, Cingria L, Ackermann M, Sadeghipour F, Bigler L, Mach N. Use of a prospective risk analysis method to improve the safety of the cancer chemotherapy process. *Int J Qual Health Care*. 1 févr 2006;18(1):9-16.
24. Irazusta O. Gestion des risques dans la prise en charge médicamenteuse. *UE Economie de la santé, Gestion & Vigilances*; 2019.
25. Leguay Z, Plichon C, Viande S, Berchiche A, Crenn-Roncier I, Tournamille JF. Sécurisation du circuit des chimiothérapies : cartographie des risques lors de la validation pharmaceutique. *Risques Qual*. 2017;XIV(4):233-9.
26. Chedru V, Dautel D, Noël D. Atelier sur la Certification ISO 9001 [Internet]. [cité 13 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/atelier-2-certification-iso-9001>

27. Kienlin AL. Circuit des anticancéreux injectables : parcours de formation par modules de simulation et outils d'évaluation au sein d'une Pharmacie à Usage Intérieur virtuelle [Internet] [other]. Université de Lorraine; 2018 [cité 18 mars 2022]. p. NNT : 2018LORR2054. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297558>
28. Sahli J, El Ghardallou M, Bougmiza I, Henchiri B, Limam M, Mejdoub R, et al. Evaluation de la sécurité du circuit des médicaments anticancéreux dans un hôpital régional en Tunisie. *Pan Afr Med J.* 4 févr 2016;23:30.
29. Bonan-Hayat B. Sécurisation du circuit des chimiothérapies en établissement hospitalier: application à la production des médicaments anticancéreux [Thèse de sciences : Génie Industriel]. [Paris]: Ecole Centrale Paris; 2007.
30. Hippy-Muller C, Danicourt-Barrier F, Hochart S, Perrinet M, Horrent S, Résibois J, et al. Démarche globale d'assurance qualité dans le cadre de la sécurisation du circuit des cytotoxiques. *J Pharm Clin.* 2009;28(4):8.
31. Mourad MC, Niessen O, Peter V, Zogo A. Qualification d'une ZAC : guide méthodologique [Internet]. GERPAC. 2014 [cité 13 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.gerpac.net/plateforme/course/view.php?id=22>
32. Hurgon A, Chassin A, Giard C, Escalup L. Robot pour la préparation aseptique des cytotoxiques. In Hyères; 2011 [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/robot-pour-la-preparation-aseptique-des-cytotoxiques>
33. Sauvaget L. Standardisation des doses (ou "Dose-Banding") des médicaments injectables: application à deux principes actifs l'aciclovir et l'infliximab [Thèse d'exercice : Pharmacie hospitalière]. [Bordeaux]: Université de Bordeaux; 2016.
34. Debreuve-Theresette A, Kraïem-Leleu M, Stona AC, Burde F, Parent D, Hettler D, et al. Stress et charge mentale en hôpital de jour de cancérologie et en unité de reconstitution des cytotoxiques. *Arch Mal Prof Environ.* 1 sept 2014;75.
35. Trinh LD, Wong JT, Sullivan PA, Nguyen LH, Pham YT. Impact of a chemotherapy workload and productivity dashboard on pharmacy technician turnover. *Am J Health Syst Pharm.* 18 juin 2019;76(13):992-7.
36. 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.
37. 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.
38. Sandoval GA, Brown AD, Sullivan T, Green E. Factors that influence cancer patients' overall perceptions of the quality of care. *Int J Qual Health Care.* 1 août 2006;18(4):266-74.
39. 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.

40. 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.
41. Pinkel D. The Use of Body Surface Area as a Criterion of Drug Dosage in Cancer Chemotherapy. *Cancer Res*. 1 août 1958;18(7):853-6.
42. Gillian A. Dose Banding toolkit : How to implement dose banding of chemotherapy. In: yumpu.com [Internet]. 2008 [cité 20 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.yumpu.com/en/document/read/37937817/supporting-document-bopa>
43. 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 d'exercice : Pharmacie hospitalière]. [Nancy]: Université de Lorraine; 2014.
44. 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.
45. Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, Balaban EP, Dignam JJ, Hryniuk WM, et al. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mai 2012;30(13):1553-61.
46. Felici A, Verweij J, Sparreboom A. Dosing strategies for anticancer drugs: the good, the bad and body-surface area. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. sept 2002;38(13):1677-84.
47. Hendriks JJMA, Haanen JBAG, Voest EE, Schellens JHM, Huitema ADR, Beijnen JH. Fixed Dosing of Monoclonal Antibodies in Oncology. *The Oncologist*. oct 2017;22(10):1212-21.
48. Garg A, Quartino A, Li J, Jin J, Wada DR, Li H, et al. Population pharmacokinetic and covariate analysis of pertuzumab, a HER2-targeted monoclonal antibody, and evaluation of a fixed, non-weight-based dose in patients with a variety of solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1 oct 2014;74(4):819-29.
49. Chatelut E, Puisset F. The Scientific Basis of Body Surface Area–Based Dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95(4):359-61.
50. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. nov 1989;7(11):1748-56.
51. Thomas F, Chatelut É. Individualisation des doses en oncologie – Individual dosing in oncology. *Lett Cancérologie*. sept 2009;18(7):373-9.
52. INCa-HAS - Recommandations nationales FP-DPD [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 28 févr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/recherche_dun_deficit_en_dihydropyrimidine_deshydrogenase_visant_a_prevenir_certaines_toxicites_severes_associees_aux_traite.pdf

53. Dooley MJ, Singh S, Michael M. Implications of dose rounding of chemotherapy to the nearest vial size. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. sept 2004;12(9):653-6.
54. Pouliquen AL, Escalup L, Jourdan N, Cottu P, Faure P, Madelaine-Chambrin I. Dose standardisation of anticancer drugs. *Int J Clin Pharm*. 1 avr 2011;33(2):221-8.
55. Plumridge RJ, Sewell GJ. Dose-banding of cytotoxic drugs: a new concept in cancer chemotherapy. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 15 sept 2001;58(18):1760-4.
56. Kaestner SA, Sewell GJ. Chemotherapy Dosing Part II: Alternative Approaches and Future Prospects. *Clin Oncol*. 1 mars 2007;19(2):99-107.
57. Zavery B, Marsh G. Could logarithmic dosing change the way cytotoxics are prescribed? *Clin Pharm*. 1 avr 2011;3:116-8.
58. ISMP List of High-Alert Medications in Acute Care Settings [Internet]. Institute for Safe Medication Practices. [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ismp.org/sites/default/files/attachments/2018-08/highAlert2018-Acute-Final.pdf>
59. Baker JP, Jones SE. Rationalisation of chemotherapy services in the University Hospital Birmingham National Health Science Trust. *J Oncol Pharm Pract*. 1 mars 1998;4(1):10-4.
60. Mayer S. National Health Service England introduces dose banding - The Lancet Oncology. *Lancet Oncol* [Internet]. 26 mai 2016 [cité 15 mars 2022]; Disponible sur: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanonc/PIIS1470-2045\(16\)30199-1.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanonc/PIIS1470-2045(16)30199-1.pdf)
61. NHS commissioning - Chemotherapy dose banding [Internet]. NHS. [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.england.nhs.uk/commissioning/spec-services/npc-crg/group-b/b02/chemotherapy-dose-banding/>
62. Vandyke TH, Athmann PW, Ballmer CM, Kintzel PE. Cost avoidance from dose rounding biologic and cytotoxic antineoplastics. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. juill 2017;23(5):379-83.
63. Soumoy L, Pirlot C, Decoster C, Leonard N, Gillet P, Hecq JD. PP-014 Preliminary study to implement dose banding in a teaching hospital. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract*. 1 mars 2014;21(Suppl 1):A127-A127.
64. Hirte HW, Kagoma S, Zhong L, Collins I, Burns D, Rand C, et al. Dose banding of chemotherapy doses at the Juravinski Cancer Centre. *J Clin Oncol*. 20 juin 2006;24(18_suppl):6099-6099.
65. Martignoni S, Podilsky DG, Gay B, Pannatier A. Interest of dose banding in preparation of 5-FU infusors in ambulatory care. In: *GSASA Congress*. p. 14.
66. 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. *J Oncol Pract*. 5 févr 2018;8.
67. Moine M, Hachon L, Sankhare D, Ade A, Madelaine I, Jourdan N. Préparations hospitalières d'anticancéreux : mise en place et évaluation d'un circuit. *Ann Pharm Fr*. 1 juill 2018;76(4):306-20.

68. Faure S, Noirez V. Préparations hospitalières de médicaments anticancéreux à doses standardisées ou « dose-banding ». Étude pilote à l'hôpital Bon-Secours du CHR de Metz-Thionville. *Tech Hosp.* 2010;(719):27-34.
69. Boyer P, Goiffon E, Occhipinti S, Chevrier R. Implementation of dose banding of Nivolumab. In Hyères; 2020 [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/implementation-of-dose-banding-of-nivolumab>
70. Bonan B, Martelli N, Berhoune M, Maestroni ML, Havard L, Prognon P. The application of hazard analysis and critical control points and risk management in the preparation of anti-cancer drugs. *Int J Qual Health Care J Int Soc Qual Health Care.* févr 2009;21(1):44-50.
71. Société Internationale des Praticiens en Pharmacie Oncologique. STANDARDS DE PRATIQUE ISOPP : La sécurité de manipulation des médicaments cytotoxiques. *J Oncol Pharm Pract* [Internet]. 2007 [cité 16 mars 2022];13. Disponible sur: https://pharmed.datapharma.ch/wp-content/uploads/dlm_uploads/2018/06/Standards-of-Practice-French.pdf
72. Sewell GJ, Kaestner SA. Pharmaco-economic aspects of Dose-Banding. 2006 [cité 16 mars 2022]; Disponible sur: <https://pearl.plymouth.ac.uk/handle/10026.1/3722>
73. Sewell GJ. Impact clinique de la standardisation des doses. In 2006 [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/impact-clinique-de-la-standardisation-des-doses>
74. Base de données publique des médicaments [Internet]. Médicaments.gouv. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
75. Infostab. Stabilis 4.0 [Internet]. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.stabilis.org/>
76. Collège National de Pharmacologie Médicale. Anticancéreux: Les points essentiels [Internet]. Pharmacomédecine.org. [cité 3 avr 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedecine.org/medicaments/par-specialites/item/anticancereux-les-points-essentiels>

Annexes

Annexe 1. Grille d'analyse de risques <i>a priori</i> : Mise en place d'un circuit de doses standard d'anticancéreux injectables	107
Annexe 2. Extraction des doses préparées sur l'année 2020	111
Annexe 2.1. Paclitaxel.....	111
Annexe 2.2. Trastuzumab	112
Annexe 2.3. Trastuzumab Emtansine.....	113
Annexe 3. Evolution des retours des 10 premières molécules standardisées	114
Annexe 3.1. Période d'étude (M0-M6).....	114
Annexe 3.2. Sixième mois (M6).....	114

Annexe 1. Grille d'analyse de risques a priori : Mise en place d'un circuit de doses standard d'anticancéreux injectables



Grille d'analyse de risque a priori

Mise en place d'un circuit de doses standard d'anticancéreux injectables

Thématique	Etape du processus	Numéro défaillance	Mode de défaillance <i>Quels sont les dysfonctionnements, les risques qui peuvent apparaître à cette étape ?</i>	Effets de la défaillance <i>Si ces risques apparaissent, quelles seront les conséquences ?</i>	Causes de la défaillance <i>Pourquoi / A cause de quoi ces risques sont-ils apparus ?</i>	Numéro risque	Cotation *			Mesures de réduction des risques à mettre en place / envisagées <i>Quels sont les moyens actuellement mis en place pour prévenir ces risques ?</i>	Typologie de la mesure <i>(préventive, détective, curative)</i>	Cotation résiduelle *			
							F	G	Criticité Brute			M	Criticité résiduelle		
En amont	Détermination des DS	1	Mauvais choix d'arrondi de dose	Sur ou sous-dosage du patient => El ou perte de chance	Médicaments à marge thérapeutique étroite	1.1	1	4	4	Travail bibliographique (RCP, recherche de travaux similaires sur pubmed...)	Préventive	2	8		
					Passage d'une prescription individuelle à des doses standardisées	1.2	1	4	4	Validation et approbation par médecins seniors -> expérience clinique		2	8		
					Erreur extraction de données initiales du logiciel de prescription	1.3	1	4	4		Préventive	2	8		
					Mauvaise décision collégiale	1.4	1	4	4	2		8			
	2	Erreur de programmation des doses dans le logiciel de prescription	Sur ou sous-dosage du patient => El ou perte de chance	Erreur humaine	2.1	2	4	8	Double contrôle avant mise en utilisation	Détective	1	8			
				Problème logiciel	2.2	2	4	8			1	8			
	Construction du circuit et attribution des tâches	3	Complexification du circuit	Erreur sur le circuit, retards de dispensation	Mauvaise réflexion et/ou non prise en compte de certaines contraintes	3.1	4	1	4	Difficultés/Impossibilité de mettre en place le circuit tel quel -> correction	Curative	1	4		
					Perturbation de l'organisation existante par l'ajout d'un nouveau circuit	3.2	4	3	12	Réflexion pluridisciplinaire + formation + communication sur le nouveau circuit	Préventive	1	12		
				Erreur sur le circuit, retards de dispensation				Analyse de risque	Détective						
Circuits et flux des chimiothérapies en DS	Prescription	4	Refus systématique de la prescription en DS	Blocage du circuit	Non adhésion	4.1	4	1	4	Re présentation du projet aux médecins, prendre note de leurs retours et suggestions	Curative	1	4		
										Sensibiliser les prescripteurs investigateurs et mettre un commentaire sur le protocole	Préventive			2	18
										Inactiver la prescription de DS pour les protocoles d'essais cliniques	Curative				
										Validation pharmaceutique (contrôle de dose)	Préventive			1	8
										Contrôle des nouvelles versions du logiciel	Préventive				
	34	Perte de la DS lors d'une cure à l'autre (modification de poids, adaptation posologique)	Circuit nominatif alors que DS possible	Bug logiciel	34.1	3	1	3	Contact éditeur -> résolution avec le changement de version du logiciel	Curative	3	9			
Validation pharmaceutique (contrôle de dose)									Détective						
Validation pharmaceutique	7	Absence de vérification du calcul et de l'attribution informatique de DS	Erreur de dose	Volume de prescription	7.1	3	4	12	Resensibiliser les pharmaciens et internes	Curative	2	24			
				Erreur humaine : Interruption de tâche	7.2	3	4	12	CREX	Curative	2	24			

Circuits et flux des chimiothérapies en DS

Etablissement du planning de fabrication	8	Mauvaise estimation de la consommation	Retard dans le circuit ou pertes	Charge d'activité	8.1	2	1	2	Réflexion en amont sur les quantités possibles à produire selon les prescriptions et les capacités de stockage	Préventive	2	4	
				Manque de personnel	8.2	3	2	6	Priorisation/réorganisation de l'activité	Préventive	2	12	
Edition des fiches de fabrication pour une série	9	Erreur de sélection de la molécule, du dosage, de la quantité	Retard dans le circuit ou pertes	Erreur humaine	9.1	3	1	3	Vigilance à la programmation des fiches de fabrication	Détective	1	3	
Préparation des DS	10	Confusion entre les 2 circuits de préparation flux tendu et campagne	Préparation extemporanée non priorisée dans le flux de production, retards dans le circuit de dispensation	Ajout d'un 2ème circuit en parallèle	10.1	3	2	6	Espace dédié (isolateur, stockage...) Personnel dédié	Préventive	3	18	
	11	Pertes de flacons lors de la programmation de la campagne de production	Coût supplémentaire	Mauvaise programmation	11.1	1	1	1	Choix des DS en fonction des volumes à prélever	Préventive	1	1	
									Adaptation du nombre de poches à réaliser en fonction des volumes à prélever. A réévaluer à chaque changement de marché ou de dosage de flacon	Préventive			
	12	Gestion des reliquats (DS vs circuit classique)	Coût supplémentaire		Ajout d'un 2ème circuit en parallèle	12.1	4	1	4	Programmation des campagnes	Préventive	3	12
					Courte stabilité du flacon reconstitué	12.2	3	1	3	Récupération en stérile et utilisation dans le flux extemporané	Préventive	3	9
	13	Troubles musculo-squelettiques	Déterioration de la santé des manipulateurs	Gestes répétitifs	13.1	3	4	12	Réflexion sur le nombre de préparations par série	Préventive	3	36	
									Réflexion sur l'organisation du planning de préparation de DS	Préventive			
									Réflexion sur la rotation du personnel affecté à la fabrication	Préventive			
Automatisation acquisition d'un outil d'aide à la manipulation									Curative				
14	Outils d'aide à la préparation ou automate défaillants	Retard dans le circuit ou pertes	Mécanique	14.1	3	3	9	Maintenance régulière	Préventive	3	27		
			Mésusage humain	14.2	3	3	9	Formation à l'utilisation, procédures	Préventive	3	27		
Contrôles	15	Pb d'interface avec l'automate de contrôle analytique	Retards dans la libération des lots	Problèmes informatiques	15.1	3	2	6	Relaire un onglet contrôles avec les gravimétrie et reconnaissance flacon, analytique et visuel et le risque microbio et	Curative	4	24	

Circuits et flux des chimiothérapies en DS

Contrôles	15	Pb d'interface avec l'automate de contrôle analytique	Retards dans la libération des lots	Problèmes informatiques	15.1	3	2	6	Relaire un onglet contrôles avec les gravimétrie et reconnaissance flacon , analytique et visuel et le risque microbio et	Curative	4	24
Stockage	16	Mauvaise entrée en stock (oubli ou erreur) lors des campagnes automate	Erreur de stocks	Charge d'activité	16.1	2	1	2	Inventaires réguliers	Détective	5	10
				Oubli	16.2	3	1	3	Reformer	Curative	5	15
				Inventaires réguliers					Détective			
				2 logiciels non interfacés	16.3	2	1	2	Réparamétrer l'interface logiciel automate/logiciel de prescription	Curative	5	10
	17	Rangement non optimal (par DCI, dosage, n° unique)	Erreur de picking, perte de temps lors de la dispensation	Surface et équipements insuffisants dans les locaux actuels pour stocker les préparations DS finies	17.1	3	2	6	Installation d'équipement + Identification des lieux de stockage	Préventive	3	18
	18	Problème dans la gestion des périmés	Pertes ou dispensation/adm d'une poche périmée	Mauvaise rotation des stocks	18.1	3	2	6	Procédures	Préventive	3	18
				Inventaires réguliers					Détective			
				Changement de fournisseur : DLU différente (rupture, changement de marché)	18.2	2	2	4	Peremptions à revoir à chaque changement de fournisseur	Détective	2	8
	19	Conditions de conservations non respectées	Efficacité/innocuité compromises -> perte de chances	Erreur humaine	19.1	3	3	9	Formation, procédures	Préventive	3	27
				Excursions de température	19.2	3	3	9	Formation, procédures, Suivis de température	Préventive	3	27
									Détective			
20	Risque microbiologique	Risque infectieux	Préparations aseptiques	20.1	3	3	9	* Validation process aseptique	Préventive	1	9	
			Constitution d'un stock de préparations stériles, durées de stockage pourraient être supérieures aux prep réalisées à l'avance ou aux prep retrouvées en attente de réattrib (hors DS)	20.2	4	3	12	* Recherche biblio sensibilisation des équipes, procédures	Préventive	1	12	
								* Contrôles réguliers (prelevements air/surface...)	Détective			
Attribution de la DS au moment de l'édition de la fiche de fabrication	21	Erreur d'attribution par le pharmacien du mauvais dosage de DS avec gestion automatisée	erreur d'attribution et de dispensation	Problèmes informatiques du logiciel	21.1	1	4	4	* Double contrôle de la dispensation	Détective	2	8
				Erreur humaine : Non vigilance du pharmacien	21.2	3	3	9	* Sécurisation par code barre et fabrication des DS possible par le logiciel Chimio	Détective	2	18

Circuits et flux des chimiothérapies en DS	Dispensation	22	Erreur de picking (DC/dose/n° de poche/DLU)	Retard, administration de la mauvaise poche	Rangement non optimal (par DCI, dosage, n° unique)	22.1	3	4	12	Mise en place du double contrôle	Détective	2	24
		23	Erreur de dispensation informatique (oublis, mauvais patient)	Erreur de stocks, retard dans l'organisation des IDE (édition du plan de prise)	Erreur humaine	23.1	4	2	8	*Reformation du personnel régulation/ LEAN	Préventive	3	24
					Interruption de tâche	23.2	3	2	6	*Check list de contrôle	Détective	3	18
	Administration	24	Problème d'identité/gilgence	Administration du traitement au mauvais patient (mais même poso et même dci que la pres initiale)	Absence de double contrôle à l'administration du fait du conditionnement primaire non étiqueté au nom du patient	24.1	1	2	2	Check list	Détective	1	2
		25	Erreur de poche	Administration du mauvais traitement au patient	Absence de double contrôle à l'administration (DCI/dose/n°/DLU)	25.1	1	5	5	Check list	Détective	1	5
	Retours des fabrications campagne	26	Confusion entre les 2 circuits	Préparation égarée ou oubliée	Ajout d'un 2ème circuit en parallèle	26.1	2	1	2	Formation, procédures	Préventive	3	6
		27	Oubli d'entrée en stock dans CHIMO de la poche en DS	Erreur de stock	Ajout d'un 2ème circuit en parallèle	27.1	3	1	3	Formation, procédures	Préventive	3	9
					Erreur humaine	27.2	3	2	6	Espace dédié. Formation	Préventive	2	12
	28	Conditions de conservations non respectées	Efficacité/inaocuité compromises -> perte de chance	Erreur humaine	28.1	2	3	6	Espace dédié. Formation	Préventive	2	12	
	Modifications de posologie	29	Refus systématique de DS en cas d'adaptation de poso	Prescription d'une dose classique alors qu'une DS proche existe -> perte de temps	Non adhésion	29.1	2	1	2	Re Présentation du projet aux médecins, prendre note de leur retour et suggestion	Curative	2	4
		30	Proposition d'une mauvaise DS en cas d'adaptation de posologie	Erreur de dose	Habitude de prescription en DS -> acceptation systématique	30.1	2	3	6	Double contrôle et vérification systématique au moment de la validation pharmaceutique	Détective	2	12
					Problème informatique	30.2	1	5	5			2	10
	31	Pas de proposition de DS alors que prescription dans l'intervalle standardisé	Prescription d'une dose classique alors qu'une DS proche existe -> perte de temps	Problème informatique	31.1	1	2	2	Double contrôle et vérification systématique au moment de la validation pharmaceutique	Détective	2	4	
Equipements	Achat automate	32	Investissement à l'installation des locaux	Coût supplémentaire	Equipement à neuf de l'unité	32.1	1	1	1	Etudier la rentabilité et analyse budgétaire	Préventive	1	1
Facturation et comptabilité		33	Molécules TZA	Erreur de production ou de répartition : préparation non affectée à un patient	Préparation en avance de la dispensation nominative et administration	33.1	1	2	2	Alea de production et maîtrise des campagnes	Préventive	1	1

Annexe 2. Extraction des doses préparées sur l'année 2020

Annexe 2.1. Paclitaxel

Dose (mg)	Quantité
66	5
72	9
78	7
84	47
90	96
96	145
102	192
108	152
114	278
120	397
126	604
132	521
138	562
144	470
150	365
156	302
162	208
168	145
174	9
180	2
186	33
192	14
198	9
204	21
210	2
216	21

Dose (mg)	Quantité
222	19
228	26
234	21
240	14
246	30
252	14
258	21
264	33
270	33
276	58
282	51
288	26
294	56
300	16
306	49
312	33
318	7
324	28
330	21
336	19
342	2
348	7
360	5
372	2
396	2
Total général	5210

En jaune : doses devenues DS

Annexe 2.2. Trastuzumab

Dose (mg)	Quantité
210	4
231	11
252	2
273	14
294	121
315	161
336	120
357	255
378	174
399	172
420	95
441	181
462	161
483	147
504	39
525	29
546	37
567	17
588	55
609	18
630	15
651	5
672	6
693	5
714	4
735	4
756	3
777	3
798	3
819	1
840	4
861	2
882	1
966	1
1050	1
Total général	1871

En jaune : doses devenues DS

Annexe 2.3. Trastuzumab Emtansine

Dose (mg)	Quantité
132	5
140	1
144	1
148	3
156	2
160	3
164	9
168	7
172	5
176	10
180	28
184	31
188	25
192	14
196	9
200	112
220	146
240	77
260	77
280	37
300	47
320	37
340	35
360	3
380	8
400	4
420	2
Total général	738

En jaune : doses devenues DS

Annexe 3. Evolution des retours des 10 premières molécules standardisées

Annexe 3.1. Période d'étude (M0-M6)

DCI	Nombre de prescriptions	M0-M6					
		Retours		Réattribution		Perte	
Paclitaxel	2754	188	6,8%	171	91,0%	17	9,0%
Cyclophosphamide	1134	39	3,4%	36	92,3%	3	7,7%
Trastuzumab	814	27	3,3%	25	92,6%	2	7,4%
Docétaxel	744	52	7,0%	44	84,6%	8	15,4%
Epirubicine	654	19	2,9%	14	73,7%	5	26,3%
Trastuzumab Emtansine	370	1	0,3%	0	0,0%	1	100,0%
Eribuline	205	10	4,9%	8	80,0%	2	20,0%
Rituximab	144	3	2,1%	3	100,0%	0	0,0%
Doxorubicine	413	23	5,6%	17	73,9%	6	26,1%
Vinorelbine	225	29	12,9%	23	79,3%	6	20,7%

Annexe 3.2. Sixième mois (M6)

DCI	Nombre de prescriptions	M6					
		Retours		Réattribution		Perte	
Paclitaxel	465	30	6,45%	26	86,7%	4	13,3%
Cyclophosphamide	182	7	3,85%	6	85,7%	1	14,3%
Trastuzumab	85	6	7,06%	5	83,3%	1	16,7%
Docétaxel	136	11	8,09%	10	90,9%	1	9,1%
Epirubicine	100	4	4,00%	3	75,0%	1	25,0%
Trastuzumab Emtansine	66	0	0,00%	0	0,0%	0	0,0%
Eribuline	29	3	10,34%	2	66,7%	1	33,3%
Rituximab	17	0	0,00%	0	0,0%	0	0,0%
Doxorubicine	59	2	3,39%	1	50,0%	1	50,0%
Vinorelbine	30	6	20,00%	5	83,3%	1	16,7%

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

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

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)

Le projet d'implantation d'un circuit de Doses Standard (DS) au sein de notre établissement a été initié fin 2020, afin d'optimiser le circuit des anticancéreux d'un point de vue organisationnel et économique, en vue d'une augmentation du capacitaire de production avec la construction de nouveaux locaux. L'objectif de notre travail est de cartographier et de déterminer la faisabilité de ce projet, de déterminer les molécules éligibles, les intervalles de doses et les DS correspondantes.

En amont de cette mise en place, une modélisation complète du processus et une analyse de risques *a priori* selon la méthode AMDEC ont été réalisées. En parallèle, un questionnaire sur la connaissance du concept de DS a été diffusé à l'ensemble des prescripteurs. Puis, les anticancéreux ont été sélectionnés sur l'année 2020, dès lors que la production annuelle était supérieure à 250 préparations par an et que celle-ci pouvait être couverte à plus de 70% pour un maximum de 7 DS. Ces doses ont été arrondies à maximum +/- 10 %, pour les cytotoxiques et immunoconjugués cytotoxiques, et +/- 15%, pour les anticorps monoclonaux, par rapport à la prescription initiale selon la surface corporelle.

Après un retour globalement favorable et une approbation médicale, seize molécules ont été sélectionnées et treize d'entre elles sont utilisées en routine à ce jour. L'analyse de risques a mis en évidence 52 risques sur 16 étapes du processus en cours de création. Un risque conserve une criticité importante après application des actions de maîtrise : le risque de troubles musculosquelettiques (TMS) lors de la préparation, nous contraignant de différer le démarrage de la production en série dès l'acquisition d'un automate.

Ce travail nous a permis d'étudier la faisabilité de la mise en place d'un circuit DS au sein de notre établissement, en vue d'organiser les flux, d'optimiser la production et la mise à disposition des chimiothérapies au patient. Devant la persistance du risque de TMS et nos capacités de stockage insuffisantes, nous avons décidé de prescrire uniquement en DS, en attendant le déménagement et l'automatisation de notre unité en 2023.

Mots-clés : [standardisation des doses](#), [médicaments anticancéreux](#), [analyse de risques](#)

Dose standardisation of intravenous anticancer drugs: risk analysis and implementation in a cancer centre (Curie Institute)

The implantation of a Standard Doses (SD) circuit in our Cancer Centre was initiated at the end of 2020, to optimize the chemotherapy circuit from an organizational and economic point of view, in order to increase the production capacity with the construction of new premises. The objective of our work is to map and determine the feasibility of this project and then to determine the eligible molecules, dose intervals and corresponding SD.

First, a complete modelling of the process and an *a priori* risk analysis according to the FMECA method were carried out. At the same time, a questionnaire on knowledge of the standard dose concept was distributed to all prescribers. Then, drugs were selected for the year 2020, as soon as the annual production was greater than 250 preparations per year and that this could be covered at more than 70% for a maximum of 7 SD. These doses have been rounded up to a maximum of +/- 10%, for cytotoxics and antibody-drug conjugates, and +/- 15%, for monoclonal antibodies, compared to the initial prescription according to body surface area.

After generally favourable feedback and medical approval, sixteen molecules were selected and thirteen of them are used routinely to date. The risk analysis highlighted 52 risks over 16 stages of the process being created. A risk retains a significant criticality after application of control actions: the risk of musculoskeletal disorders (MSD) during preparation, forcing us to postpone the start of mass production as soon as an automaton is acquired. Moreover, our actual premises are not appropriate for preparation storage.

This work enabled us to study the feasibility of setting up a SD circuit within our establishment, with a view to organizing the flows, optimizing the production and the provision of chemotherapy to the patient. We decided to prescribe only in SD and while waiting for the automation of our unit in 2023, because of persistence of the risk of MSD and our inadequate storage capacities.

Keywords: [dose banding](#), [anticancer drugs](#), [risk analysis](#)

