

**MEMOIRE  
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES  
DE PHARMACIE HOSPITALIERE**

**Soutenu publiquement le 7 octobre 2016  
Par Mlle Julie Courtial**

**Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990  
tient lieu de**

**THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

**Standardisation des doses de chimiothérapie anticancéreuse en  
cancérologie des voies aérodigestives supérieures au Centre Oscar Lambret**

---

**Membres du jury :**

**Président :** **Monsieur le Professeur Bertrand Decaudin**  
Pharmacien PU-PH, CHRU Lille

**Directeur de mémoire :** **Madame le Docteur Stéphanie Delbey**  
Pharmacien, Centre Oscar Lambret

**Assesseur(s) :** **Monsieur le Professeur Jean-Marc Chillon**  
Pharmacien PU-PH, CHU Amiens

**Monsieur le Docteur Gautier Lefebvre**  
Médecin praticien des CLCC, Centre Oscar Lambret



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric KERCKHOVE Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Damien CUNY Professeur Benoit DEPRez Professeur Murielle GARCIN Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

## Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

## Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire

Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique

M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## **REMERCIEMENTS**

### **À Monsieur le Professeur Bertrand Decaudin :**

Je suis sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail et en présidant ce jury de mémoire. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

### **À Monsieur le Professeur Jean-Marc Chillon :**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Soyez assuré de ma gratitude et de ma considération la plus grande.

### **À Madame le Docteur Stéphanie Delbey :**

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail, ainsi que de faire partie de ce jury. Merci d'avoir pris le temps de relire mes écrits, vos conseils ont grandement contribué à l'amélioration de ce mémoire.

### **À Monsieur le Docteur Gautier Lefebvre :**

Je te remercie pour la confiance que tu m'as accordée. Tes conseils, ta disponibilité et ton soutien m'ont été d'une grande aide. Merci également pour ta présence au sein de ce jury de thèse.

### **À Monsieur le Docteur Ilyes Sakji :**

Je te remercie pour ton implication dans ce travail. Je te suis reconnaissante pour le temps que tu y as consacré, pour tes relectures attentives et tes conseils précieux. Mais surtout, un très grand merci pour tout ce que tu m'as apporté au cours de mon semestre en CPO.

### **Au personnel du Centre Oscar Lambret,**

### **En particulier des services Pharmacie, Cancérologie des voies aérodigestives supérieures, Unité de recherche clinique et Sénologie :**

Merci de m'avoir si bien accueillie et formée au cours de ces trois semestres. Une page se tourne, mais je garderai le meilleur souvenir des moments passés parmi vous.

### **Aux pharmaciens du Centre Régional de Pharmacovigilance du Nord-Pas-de-Calais :**

La formation que vous m'avez apportée en matière de recherche bibliographique a été un réel atout pour la rédaction de ce mémoire. Merci également pour votre soutien aux débuts de ce travail.

## TABLE DES MATIÈRES

I Introduction.....	5
I.1. Contexte.....	5
I. 2. Bibliographie.....	9
I.2.1. Standardisation des doses de médicaments anticancéreux injectables dans la littérature .....	9
I.2.2. Calcul des doses selon la surface corporelle dans la littérature.....	10
I.2.2.1. Calcul des doses selon la surface corporelle : Origines et rationnel...	10
I.2.2.2. Calcul des doses selon la surface corporelle : Remises en question .	11
I.2.2.2.1. Remise en question du lien entre surface corporelle et paramètres pharmacocinétiques .....	11
I.2.2.2.2. Remise en question des formules de calcul de la surface corporelle .....	12
I. 3. Objectif .....	13
II Matériel et méthode .....	14
II. 1. Standardisation des doses et outil informatique .....	14
II. 2. Domaine d'application de la standardisation des doses.....	15
II. 3. Détermination des doses standardisées .....	15
III Résultats.....	19
III. 1. Cadre réglementaire.....	19
III. 2. Standardisation des doses .....	20
III.2.1. Standardisation des doses et outil informatique.....	20
III.2.2. Domaine d'application de la standardisation des doses.....	23
III.2.3. Détermination de l'écart maximal entre doses standardisées et doses calculées selon la surface corporelle .....	25
III.2.4. Doses standardisées choisies.....	26
III. 3. Réattribution .....	29
IV Discussion.....	31
V Conclusion .....	42



## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des demandes de préparations de chimiothérapie au cours d'une journée : exemple du lundi 6 juin 2016 .....	6
Figure 2 : Répartition des dispensations de préparations de chimiothérapie selon les jours de la semaine : du 20 septembre 2015 au 19 septembre 2016 .....	6
Figure 3 : Temps d'attente des chimiothérapies pour les patients de cancérologie des voies aérodigestives supérieures, de janvier à juin 2016 .....	7
Figure 4 : Principe des doses standardisées .....	8
Figure 5 : Feuille du classeur Excel® de détermination des doses standardisées : organisation générale .....	16
Figure 6 : Feuille du classeur Excel® de détermination des doses standardisées : tableau de calcul des doses proprement dit .....	18
Figure 7 : Création des nouveaux protocoles CHIMIO® en vue de la mise en place des doses standardisées : Principe .....	21
Figure 8 : Restrictions d'utilisation des protocoles à doses standardisées dans CHIMIO® : un exemple .....	22
Figure 9 : Simulation de standardisation des doses des préparations réalisées de mai 2014 à avril 2016 en cancérologie des voies aérodigestives supérieures, montrant l'intérêt de la standardisation .....	34
Figure 10 : Simulation de standardisation des doses des préparations réalisées de mai 2014 à avril 2016 en cancérologie des voies aérodigestives supérieures : cas où la standardisation prendra son intérêt ultérieurement.....	35

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Doses standardisées pour le 5-fluorouracile.....	26
Tableau 2 : Doses standardisées pour le cétuximab .....	27
Tableau 3 : Doses standardisées pour le cisplatine .....	27
Tableau 4 : Doses standardisées pour le paclitaxel .....	28
Tableau 5 : Doses standardisées pour le docétaxel .....	28
Tableau 6 : Doses standardisées pour le méthotrexate .....	28
Tableau 7 : Doses standardisées pour la vinorelbine .....	29
Tableau 8 : Doses standardisées pour l'étoposide .....	29
Tableau 9 : Nombre de préparations des différentes molécules (à l'exception du carboplatine) en cancérologie des voies aérodigestives supérieures réalisées sur la période de mai 2014 à avril 2016 .....	36
Tableau 10 : Durée et modalités de conservation des préparations à base des molécules utilisées en cancérologie des voies aérodigestives supérieures de mai 2014 à avril 2016 (à l'exception du carboplatine) .....	37
Tableau 11 : Mise en relation des données de durée de conservation et des données de fréquence de prescription des préparations en cancérologie des voies aérodigestives supérieures de mai 2014 à avril 2016.....	38
Tableau 12 : Coût lié au médicament des préparations utilisées en cancérologie des voies aérodigestives supérieures entre mai 2014 et avril 2016 .....	39

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS**

AUC : *Area Under Curve* (ou aire sous la courbe)

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

INCa : Institut National du Cancer

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

VADS : Voies AéroDigestives Supérieures

# I Introduction

## I.1. Contexte

L'Institut National du Cancer (INCa) estime le nombre de nouveaux cas de cancers des Voies AéroDigestives Supérieures (VADS) en France métropolitaine en 2012 à 14 638 (dont 74 % survenus chez des hommes), et le nombre de décès liés à ces cancers à 4 098 (dont 79 % survenus chez des hommes). La région Nord-Pas-de-Calais est particulièrement touchée : sur la période de 2008 à 2010, la mortalité associée à ces cancers chez les hommes était de :

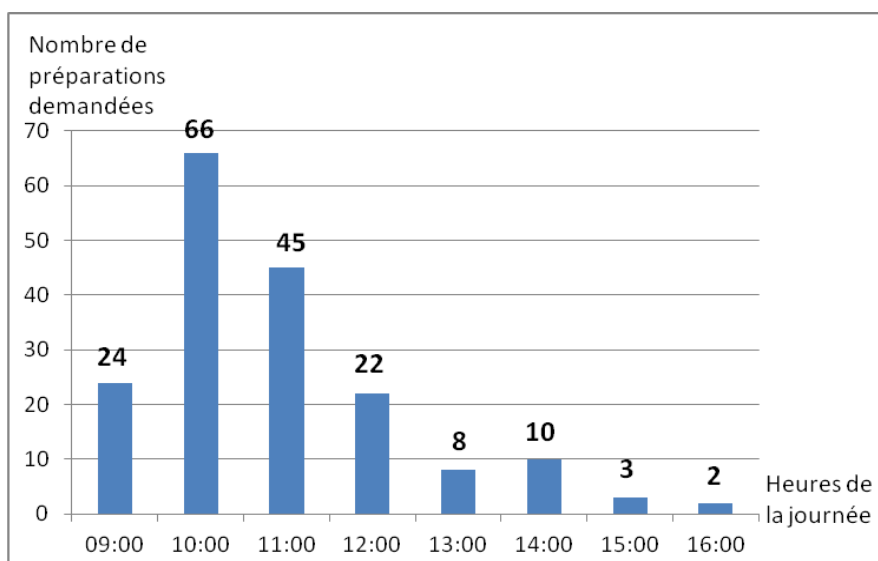
- 34,1/100 000 pour les cancers de la lèvre, de la cavité orale et du pharynx (soit 87,4 % de plus que la moyenne nationale) ;
- 3,8/100 000 pour les cancers du larynx (soit 58 % de plus que la moyenne nationale) (1).

Ces statistiques sont à corréliser à une consommation supérieure à la moyenne nationale en alcool et en tabac (selon l'Agence Régionale de Santé Nord-Pas-de-Calais (2) ), ces deux substances comptant parmi les principaux facteurs de risque de ces cancers.

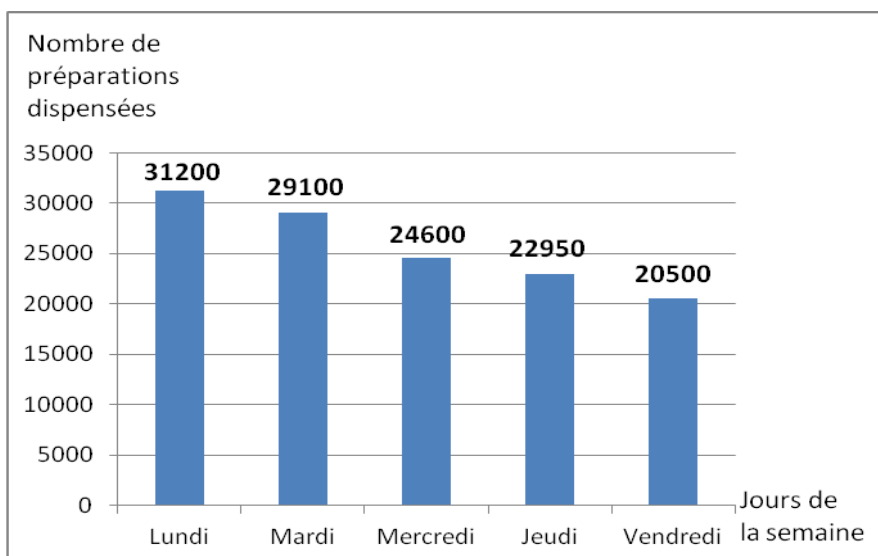
Au Centre Oscar Lambret, leur traitement représente une part non négligeable de l'activité de production de préparations de chimiothérapie. En 2015, parmi les 3 094 patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie anticancéreuse au Centre, 281 l'ont reçue dans le cadre du traitement d'un cancer des VADS. Ces 281 patients ont nécessité la réalisation de 2 437 préparations de chimiothérapie, soit 7,4 % des 32 855 préparations effectuées au cours de cette année 2015, tous départements confondus. En 2013, seules 1 828 préparations avaient émané du service de cancérologie des VADS, soit une progression de 33,3 % en 2 ans.

Cet accroissement de la production s'inscrit dans un accroissement global, dans tous les départements, dont l'impact sur la pharmacie se traduit par des difficultés organisationnelles accrues, d'autant que la demande en termes de préparations de chimiothérapie n'est pas répartie uniformément au cours du temps,

mais connaît des pics à certains moments de la journée et des variations importantes selon les jours de la semaine.



**Figure 1 : Répartition des demandes de préparations de chimiothérapie au cours d'une journée : exemple du lundi 6 juin 2016**

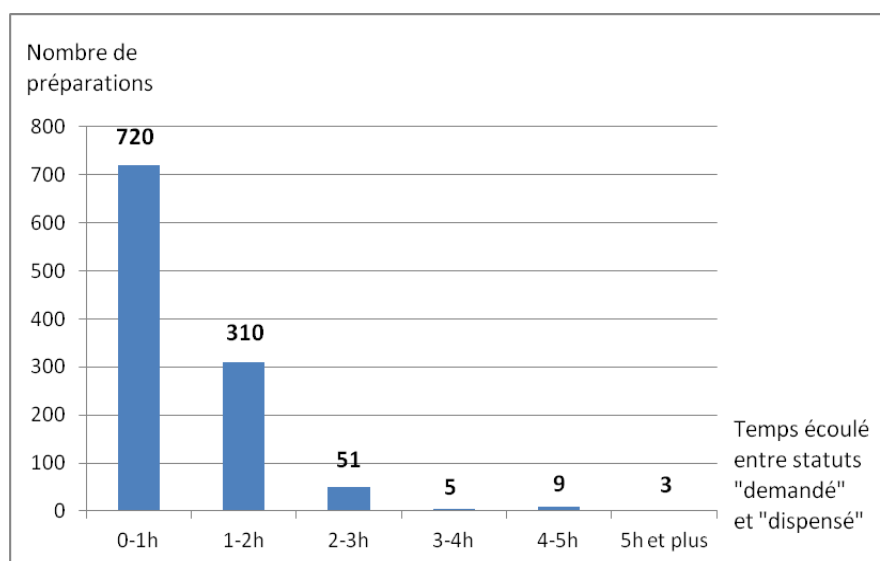


**Figure 2 : Répartition des dispensations de préparations de chimiothérapie selon les jours de la semaine : du 20 septembre 2015 au 19 septembre 2016**

Outre les conséquences organisationnelles pour la pharmacie, ainsi que le risque d'erreur qui peut s'y associer, cette demande accrue et non uniforme est synonyme d'attente pour les patients ambulatoires. Or, en 2015, les séjours de cancérologie des VADS associés à l'administration d'une chimiothérapie se

répartissaient en 1 291 séjours ambulatoires contre 490 séjours en hospitalisation, soit 72 % de séjours ambulatoires.

Sur la période s'étendant de janvier à juin 2016, 34 % des préparations de chimiothérapie réalisées pour la cancérologie des VADS ont été dispensées au service plus d'une heure après le OK Chimio. 6 % ont été dispensées plus de deux heures après le OK Chimio, et 1 % plus de quatre heures après le OK Chimio (patients hospitalisés).



**Figure 3 : Temps d'attente des chimiothérapies pour les patients de cancérologie des voies aérodigestives supérieures, de janvier à juin 2016**

Or, le temps d'attente de la chimiothérapie est un sujet d'insatisfaction régulièrement relevé par les patients au sein des établissements prenant en charge des cancers (3) et des études mettent en évidence l'importance de ce paramètre sur la compliance, la propension du patient à se présenter à ses rendez-vous en hôpital de jour (4).

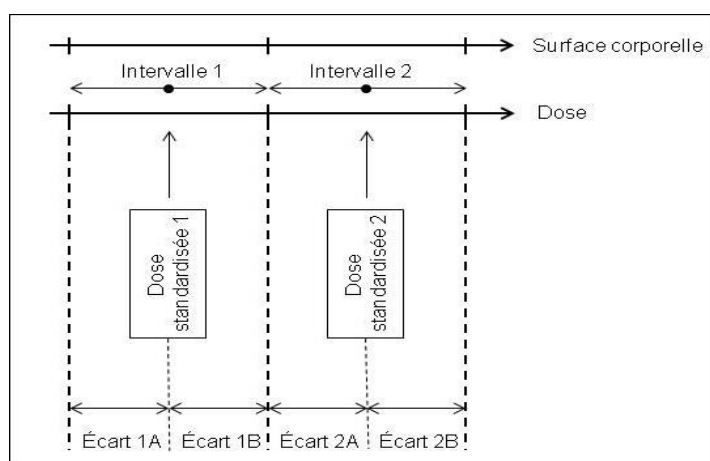
Ces préoccupations ont conduit à la recherche de stratégies visant à la fois à réduire le temps d'attente des patients, à lisser les flux d'activité et à sécuriser le circuit.

L'une des solutions imaginées consiste à favoriser la prescription anticipée (idéalement au moins deux jours avant la date d'administration), et donc la préparation à l'avance.

Le principal obstacle à sa mise en place réside dans la majoration du risque de non administration des chimiothérapies préparées à l'avance : en effet, un bilan biologique doit parfois être réalisé juste avant l'administration, et peut la compromettre s'il s'avère perturbé. Une préparation déjà effectuée non administrée devrait alors être détruite, sauf s'il était possible, dans la limite de sa durée de conservation, de la réattribuer à un autre patient à qui la même molécule aurait été prescrite à la même dose. Cette situation est cependant très improbable, puisque les doses sont actuellement calculées au centième de milligramme près selon la surface corporelle de chaque patient.

Or, la destruction d'une fraction des préparations de chimiothérapie dans ce contexte pose problème, en particulier avec les molécules onéreuses, dont le cétuximab (ERBITUX®), qui compte parmi les molécules les plus prescrites dans le département de cancérologie des VADS (1 631 préparations effectuées de mai 2014 à avril 2016, soit 33 % de l'ensemble des préparations réalisées sur cette période).

La standardisation des doses est donc apparue comme un moyen d'améliorer le service rendu au patient tout en optimisant l'attribution des poches de chimiothérapies : pour un dosage donné d'un médicament anticancéreux, des intervalles de doses ou de surfaces corporelles pourraient être définis, et une même dose serait attribuée à tous les patients s'inscrivant dans un même intervalle. Ainsi, une préparation non administrée pourrait plus aisément être réattribuée à un autre patient bénéficiant de la même dose standardisée.



**Figure 4 : Principe des doses standardisées**

## I. 2. Bibliographie

### I.2.1. Standardisation des doses de médicaments anticancéreux injectables dans la littérature

Dans la littérature, on retrouve plusieurs expériences de standardisation de doses en chimiothérapie anticancéreuse.

La première description historique d'un tel système est celle de Baker et al. en 1998. Ces auteurs décrivent la mise en place de doses standardisées pour le méthotrexate et le 5-fluorouracile, permettant pour ces molécules l'utilisation de la même dose pour un intervalle de surfaces corporelles. Un écart maximal de 5 % est respecté entre dose standardisée et dose calculée selon la surface corporelle. Chaque dose standardisée est administrée sous forme d'une seringue pré-remplie, ou d'une combinaison de deux seringues pré-remplies (dont les doses additionnées permettent d'atteindre la dose standardisée correspondant à la surface corporelle du patient). Les auteurs dénomment ce système "dose banding" (5).

Suite à cette première expérience britannique, la standardisation des doses s'est progressivement développée à travers le monde. De nombreuses publications décrivent leur mise en place dans différents hôpitaux, selon le même modèle que l'expérience de Baker et al. ou selon un modèle dont les combinaisons de plusieurs seringues pré-remplies sont exclues (la dose standardisée est alors systématiquement contenue dans une préparation unique) (6)–(11).

On retrouve parmi ces publications plusieurs expériences françaises (12)–(14).

Les auteurs de ces publications concluent en faveur des doses standardisées, observant grâce à elles une réduction du temps d'attente des patients et une diminution du nombre d'erreurs de préparation sans pour autant constater d'impact clinique délétère.

Sur le plan pharmacocinétique, on retrouve une étude comparant, pour 6 anticancéreux et 1 012 patients, les doses standardisées aux doses ajustées strictement à la surface corporelle de chaque patient (pratique standard). Le



paramètre utilisé pour évaluer chacune de ces stratégies est l'Aire Sous la Courbe (mesure de la capacité à atteindre l'Aire Sous la Courbe cible pour chaque méthode). Les auteurs concluent que le dose-banding ne donne pas des résultats significativement différents de l'adaptation stricte à la surface corporelle de chaque patient (15).

Le rationnel et la genèse du concept de standardisation des doses reposent essentiellement sur les limites du calcul des doses selon la surface corporelle. En effet, ce mode de calcul historique, toujours utilisé pour la majorité des anticancéreux, fait aujourd'hui l'objet de nombreuses remises en question.

## **I.2.2. Calcul des doses selon la surface corporelle dans la littérature**

### **I.2.2.1. Calcul des doses selon la surface corporelle : Origines et rationnel**

Aux débuts de la chimiothérapie anticancéreuse, les doses étaient fixes ou basées sur le poids corporel des patients (16).

L'idée d'utiliser la surface corporelle pour calculer les doses d'anticancéreux découle d'une série d'observations remontant au XIX<sup>ème</sup> siècle, selon lesquelles il existerait un lien entre la surface corporelle d'un individu et différents paramètres physiologiques : métabolisme basal (selon Rubner, 1883), volume sanguin (selon Drayer et Ray, 1912), débit cardiaque (selon Grollman, 1929), ou encore fonction rénale (poids des reins et nombre de néphrons) (selon Smith, 1951) (17).

En 1950, Crawford et al. sont les premiers à considérer l'hypothèse selon laquelle la surface corporelle serait un meilleur critère d'ajustement des doses de médicaments que le poids, en particulier chez les enfants (18).

Ce sont ensuite les publications de Pinkel (1958) et Freireich et al. (1966) qui introduisent pour la première fois l'idée de l'utilisation de la surface corporelle pour ajuster les doses d'anticancéreux. Ces deux auteurs observent dans leurs travaux que les doses (thérapeutiques ou maximales tolérées) exprimées par unité de surface corporelle sont très proches d'une espèce (animale ou homme) à une autre

et, chez l'homme, d'une classe d'âge à une autre. Pinkel explique ces résultats par un lien entre surface corporelle et fonction rénale (17) (19).

Le calcul des doses selon la surface corporelle des patients apparaissait donc comme un moyen de limiter la variabilité clinique et cinétique dangereuse pour les médicaments anticancéreux (20).

Suite aux travaux de Pinkel et Freireich et al., l'utilisation de la surface corporelle se développe, d'abord pour extrapoler les doses de chimiothérapie de l'animal à l'homme dans les études de phase I. Elle se généralise ensuite sans rationnel théorique ni expérimental réel, sans davantage d'études sur les relations entre pharmacocinétique et surface corporelle, pour l'individualisation en routine des doses de chimiothérapie anticancéreuse pédiatrique et adulte (21)–(23).

#### I.2.2.2. Calcul des doses selon la surface corporelle : Remises en question

##### I.2.2.2.1. Remise en question du lien entre surface corporelle et paramètres pharmacocinétiques

Ce lien entre surface corporelle et paramètres pharmacocinétiques, sur lequel repose en grande partie le rationnel de l'utilisation de la surface corporelle pour le calcul des doses, est remis en cause à partir des années 1990.

En 1990, Grochow et al. étudient 287 patients (dont les fonctions hépatique et rénale sont sans anomalies) recevant 9 différents agents anticancéreux. Ils ne retrouvent pas de corrélation entre la clairance des médicaments étudiés et la surface corporelle, qui ne serait donc pas un meilleur critère d'ajustement des doses que la taille et le poids (24).

À la suite des travaux de Grochow et al, d'autres publications remettent en question le lien entre surface corporelle et pharmacocinétique.

En 2000, Dooley et al. ne retrouvent qu'une corrélation médiocre entre surface corporelle et débit de filtration glomérulaire (25).

En 2002, Baker et al. mettent en relation pharmacocinétique et surface corporelle pour 33 anticancéreux ayant fait l'objet d'études de phase I, pour conclure que, dans la majorité des cas, la détermination de la dose par la surface corporelle ne permet pas une diminution statistiquement significative de la variabilité inter-patient de la clairance (26).

La publication de ces travaux amène de nombreux auteurs à s'interroger sur la viabilité du calcul des doses à l'aide de la surface corporelle, qui leur semble dès lors s'appuyer davantage sur l'habitude que sur un rationnel solide (23) (27)–(29).

#### I.2.2.2.2. Remise en question des formules de calcul de la surface corporelle

Un autre aspect de la remise en cause du calcul des doses d'anticancéreux selon la surface corporelle concerne les formules de calcul de la surface corporelle.

En effet la surface corporelle, ne pouvant pas être mesurée en routine, doit être calculée par une formule intégrant le poids corporel et la taille. De nombreuses formules existent : formule de Du Bois et Du Bois, formule de Mosteller, formule de Boyd, formule de Gehan et George... Or, toutes ces formules ne donnent pas le même résultat pour un individu donné, comme le soulignent certaines publications (30).

La formule la plus classiquement utilisée en routine est la formule de Du Bois et Du Bois :  $BSA (m^2) = BW (kg)^{0,425} \times height (cm)^{0,725} \times 0,007184$

où BSA (Body Surface Area) = Surface corporelle ; BW (Body Weight) = Poids corporel et height = taille (31).

L'étude ayant abouti à cette formule n'est basée que sur 9 sujets ; et des études ultérieures tendent même à montrer que cette formule commet une erreur sur le calcul de la surface corporelle, en la sous-estimant (32).

Selon Reilly et Workman, la préséance de la formule de Du Bois et Du Bois dans la pratique courante, par rapport aux autres formules, repose davantage sur l'habitude que sur une démonstration claire de sa supériorité sur les autres formules (27).

### **I. 3. Objectif**

L'objectif de ce travail est de mettre en place une standardisation des doses de chimiothérapie anticancéreuse dans le service de cancérologie des VADS du Centre Oscar Lambret.

Grâce à cette standardisation des doses, un système de réattribution pourra être mis en place : les préparations qui ne pourront pas être administrées aux patients auxquels elles étaient initialement destinées pourront être réattribuées à d'autres patients.

Ce système de réattribution permettra de limiter les pertes et ainsi de favoriser la prescription et la préparation anticipées, qui ont pour but de lisser les flux d'activité, de réduire le temps d'attente des patients, et de sécuriser le circuit.

## **II Matériel et méthode**

Avant la mise en place des doses standardisées proprement dite, une revue des BPP (Bonnes Pratiques de Préparation) a été effectuée afin de prendre connaissance du cadre réglementaire, en particulier en ce qui concerne la réalisation des préparations à l'avance ainsi que la réattribution de préparations.

Le circuit de réattribution des préparations a par la suite été conçu dans le respect de ce cadre réglementaire, et afin de sécuriser la réattribution en garantissant le respect des conditions de conservation des préparations, la gestion de leur étiquetage et une traçabilité fiable de l'ensemble des opérations.

### **II. 1. Standardisation des doses et outil informatique**

Le Centre Oscar Lambret utilise le logiciel CHIMIO<sup>®</sup> de Computer Engineering. Or, la version qu'il emploie actuellement est dépourvue de fonctionnalité permettant la gestion de doses standardisées. En attendant l'adaptation de l'outil informatique, une stratégie a donc dû être adoptée afin de rendre la standardisation des doses compatible avec la version en place du logiciel. Cette stratégie a notamment conduit à associer les doses standardisées à des intervalles de surfaces corporelles, plutôt qu'à des intervalles de doses :

Quatre intervalles de surfaces corporelles ou « types » (communs à toutes les molécules et à tous les dosages) ont ainsi été définis :

- Type I : surfaces corporelles inférieures à 1,49 m<sup>2</sup>
- Type II : surfaces corporelles comprises entre 1,49 et 1,69 m<sup>2</sup>
- Type III : surfaces corporelles comprises entre 1,69 et 1,89 m<sup>2</sup>
- Type IV : surfaces corporelles supérieures à 1,89 m<sup>2</sup>

À chacun de ces intervalles de surface corporelle correspond une dose standardisée, pour chaque dosage de chaque molécule (déterminée dans le paragraphe III.2.4.).

## **II. 2. Domaine d'application de la standardisation des doses**

Les protocoles rattachés au département de cancérologie des voies aérodigestives ont été extraits du logiciel CHIMIO<sup>®</sup>, afin d'identifier les molécules et dosages utilisés dans ce département.

Ces protocoles constituent l'ensemble des possibilités actuellement offertes aux prescripteurs, mais tous ne sont pas nécessairement utilisés.

Les ordonnanciers correspondant à la cancérologie des VADS ont donc été extraits de CHIMIO<sup>®</sup>, sur une période de deux ans : de mai 2014 à avril 2016. Les protocoles, molécules et dosages utilisés sur cette période ont été identifiés, afin de repérer d'éventuels protocoles inusités parmi la liste des protocoles existant dans CHIMIO<sup>®</sup>.

## **II. 3. Détermination des doses standardisées**

Pour chaque dosage de chaque molécule, une dose standardisée a été attribuée à chaque intervalle de surface corporelle.

Les doses standardisées proposées aux médecins ont été déterminées selon deux critères :

- l'écart maximal entre dose standardisée et dose calculée selon la surface corporelle du patient.

Cet écart a été déterminé par les médecins, en s'appuyant sur les données de la littérature.

- l'adéquation du volume à prélever avec le pas des seringues utilisées.

Pour limiter le risque d'erreur et sécuriser le circuit, les doses standardisées ont été modulées de telle manière que le volume correspondant (volume à prélever par les préparateurs en pharmacie) coïncide avec le pas des seringues utilisées.

Afin de déterminer des doses standardisées satisfaisant ces deux critères, un classeur Excel<sup>®</sup> a été mis en place (Annexe 1).

Au sein de ce classeur, une feuille a été créée pour chaque molécule. Chacune des feuilles respecte un format standard se divisant en trois zones :

- ZONE 1 : Identification de la molécule et concentration (en mg/mL) de la solution reconstituée ou prête à l'emploi
- ZONE 2 : Tableau de calcul des doses standardisées proprement dit
- ZONE 3 : Tableau des seringues

Le tableau des seringues rappelle les seringues utilisées dans l'unité, leur volume nominal et le pas de leurs graduations.

The screenshot shows an Excel spreadsheet titled "STANDARDISATION DES DOSES DE .....".

**Zone 1:** Rows 3 and 4. Row 3: "Molécule". Row 4: "Concentration mg/mL".

**Zone 2:** Rows 7 to 16. This is a calculation table with columns for "DOSE CALCULÉE", "DOSE RETENUE", and "% D'ECART". It is organized by "TYPE I (M<sup>2</sup>)" and "TYPE II (L<sup>2</sup>m<sup>2</sup>)".

MOLECULE	DOSAGE (mg/m <sup>3</sup> )	TYPE I (M <sup>2</sup> )			TYPE II (L <sup>2</sup> m <sup>2</sup> )													
		DOSE CALCULÉE	DOSE RETENUE	% D'ECART	DOSE CALCULÉE	DOSE RETENUE	% D'ECART											
				1,49 m <sup>2</sup>			1,49 m <sup>2</sup>											
		Dose (mg)	=I4*B8	=E8*(1,49*B9)/100(1,49*B9)	=E8*(1,49*B9)/100(1,49*B9)	=E8*(1,49*B9)/100(1,49*B9)	=E8*(1,49*B9)/100(1,49*B9)	=E8*(1,49*B9)/100(1,49*B9)	=E8*(1,49*B9)/100(1,49*B9)	=E8*(1,49*B9)/100(1,49*B9)	=E8*(1,49*B9)/100(1,49*B9)	=E8*(1,49*B9)/100(1,49*B9)	=E8*(1,49*B9)/100(1,49*B9)	=E8*(1,49*B9)/100(1,49*B9)	=E8*(1,49*B9)/100(1,49*B9)	=E8*(1,49*B9)/100(1,49*B9)	=E8*(1,49*B9)/100(1,49*B9)	=E8*(1,49*B9)/100(1,49*B9)
		Volume (mL)	=D9/B4	=E9/B4	=E9/B4	=E9/B4	=E9/B4	=E9/B4	=E9/B4	=E9/B4	=E9/B4	=E9/B4	=E9/B4	=E9/B4	=E9/B4	=E9/B4	=E9/B4	=E9/B4
		Dose (mg)	=I4*B11	=E11*(1,49*B10)/100(1,49*B10)	=E11*(1,49*B10)/100(1,49*B10)	=E11*(1,49*B10)/100(1,49*B10)	=E11*(1,49*B10)/100(1,49*B10)	=E11*(1,49*B10)/100(1,49*B10)	=E11*(1,49*B10)/100(1,49*B10)	=E11*(1,49*B10)/100(1,49*B10)	=E11*(1,49*B10)/100(1,49*B10)	=E11*(1,49*B10)/100(1,49*B10)	=E11*(1,49*B10)/100(1,49*B10)	=E11*(1,49*B10)/100(1,49*B10)	=E11*(1,49*B10)/100(1,49*B10)	=E11*(1,49*B10)/100(1,49*B10)	=E11*(1,49*B10)/100(1,49*B10)	=E11*(1,49*B10)/100(1,49*B10)
		Volume (mL)	=D12/B4	=E12/B4	=E12/B4	=E12/B4	=E12/B4	=E12/B4	=E12/B4	=E12/B4	=E12/B4	=E12/B4	=E12/B4	=E12/B4	=E12/B4	=E12/B4	=E12/B4	=E12/B4
		Dose (mg)	=I4*B15	=E15*(1,49*B14)/100(1,49*B14)	=E15*(1,49*B14)/100(1,49*B14)	=E15*(1,49*B14)/100(1,49*B14)	=E15*(1,49*B14)/100(1,49*B14)	=E15*(1,49*B14)/100(1,49*B14)	=E15*(1,49*B14)/100(1,49*B14)	=E15*(1,49*B14)/100(1,49*B14)	=E15*(1,49*B14)/100(1,49*B14)	=E15*(1,49*B14)/100(1,49*B14)	=E15*(1,49*B14)/100(1,49*B14)	=E15*(1,49*B14)/100(1,49*B14)	=E15*(1,49*B14)/100(1,49*B14)	=E15*(1,49*B14)/100(1,49*B14)	=E15*(1,49*B14)/100(1,49*B14)	=E15*(1,49*B14)/100(1,49*B14)
		Volume (mL)	=D16/B4	=E16/B4	=E16/B4	=E16/B4	=E16/B4	=E16/B4	=E16/B4	=E16/B4	=E16/B4	=E16/B4	=E16/B4	=E16/B4	=E16/B4	=E16/B4	=E16/B4	=E16/B4

**Zone 3:** Rows 19 to 32. A table of syringe types and graduations.

TYPE DE SERINGUE	GRADUATION
1 mL	0,01 mL
3 mL	0,1 mL
5 mL	0,2 mL
10 mL	0,2 mL
20 mL	1 mL
30 mL	1 mL
50 mL	1 mL

**Figure 5 : Feuille du classeur Excel<sup>®</sup> de détermination des doses standardisées : organisation générale**

Le tableau de calcul des doses standardisées proprement dit (ZONE 2) s'organise comme suit :

À chaque ligne du tableau correspond un dosage (posologie protocolaire) de la molécule considérée. Les colonnes comprennent, pour chaque intervalle de surface corporelle (appelé "type") :

- la DOSE CALCULÉE : il s'agit de la dose correspondant à la surface corporelle médiane de l'intervalle (calculée automatiquement au moyen d'une formule).

- la DOSE RETENUE : cette valeur est tapée librement par l'utilisateur. Il s'agit d'une modulation de la dose calculée afin qu'elle corresponde à un volume s'adaptant au pas de la seringue utilisée.

- les POURCENTAGES D'ÉCART entre la dose retenue et les doses correspondant aux valeurs extrêmes de l'intervalle de surfaces corporelles. Cette valeur est calculée automatiquement par une formule, et permet de vérifier que l'écart maximal autorisé par les prescripteurs n'est pas dépassé.

De plus, sous chaque cellule correspondant à une dose (DOSE CALCULÉE ou DOSE RETENUE), une cellule colorée en bleu affiche le volume correspondant à cette dose (calculé automatiquement par une formule).

Afin de déterminer la DOSE RETENUE, l'utilisateur utilise donc la feuille Excel<sup>®</sup> comme suit :

- Il commence par entrer toutes les informations propres à la molécule (nom, dosages existants dans les protocoles utilisés en cancérologie des VADS, concentration de la solution reconstituée ou prête à l'emploi).
- Puis, pour chaque intervalle de surface corporelle et chaque dosage, il consulte le volume correspondant à la DOSE CALCULÉE (calculé automatiquement). Il compare cette valeur au tableau des seringues.

- Si le volume associé à la DOSE CALCULÉE correspond d'ores et déjà à un pas de la seringue à utiliser :

L'utilisateur recopie la valeur de la DOSE CALCULÉE à l'identique dans la cellule DOSE RETENUE. Les POURCENTAGES D'ÉCART se calculent alors automatiquement, et l'utilisateur vérifie qu'ils n'excèdent pas l'écart maximal autorisé par les prescripteurs.

- Si le volume correspondant à la DOSE CALCULÉE ne correspond pas à un pas de seringue :



L'utilisateur remplit la cellule DOSE RETENUE avec la valeur la plus proche possible de la DOSE CALCULÉE qui soit associée à un volume correspondant à un pas de seringue. LES POURCENTAGES D'ÉCART se calculent alors automatiquement, et l'utilisateur vérifie qu'ils n'excèdent pas l'écart maximal et ne sont pas trop différents l'un de l'autre (afin de ne pas exagérément avantager les surfaces corporelles inférieures ou supérieures à cette dose standardisée). L'utilisateur peut procéder à plusieurs essais, et conserve la valeur de DOSE RETENUE qui permette d'obtenir les POURCENTAGES D'ÉCART les plus satisfaisants (tout en s'associant à un volume correspondant à un pas de seringue).

De plus, la DOSE RETENUE a parfois été légèrement adaptée (tout en respectant l'écart maximal défini par les médecins et l'exigence d'un volume correspondant à un pas de seringue) afin de favoriser les recouvrements entre doses standardisées de différents dosages d'une même molécule : l'élévation du nombre de préparations à la même dose standardisée permet une optimisation des chances de réattribution de préparations non administrées.

	A	B	C	D	E	F
1						
2						
3	Molécule					
4	Concentration		mg/mL			
5						
6	M O L E C U L E	DOSAGE (mg/m <sup>3</sup> )	TYPE I (1,4 m <sup>3</sup> )			
7			DOSE CALCULÉE	DOSE RETENUE	% D'ECART	
8					1,49 m <sup>3</sup>	
9			Dose (mg)	=1,4*B9		=
10			Volume (mL)	=D9/\$B\$4	=E9/\$B\$4	=(E9-(1,49*B9))*100/(1,49*B9)
11			Dose (mg)	=1,4*B11		=
12			Volume (mL)	=D11/\$B\$4	=E11/\$B\$4	=(E11-(1,49*B11))*100/(1,49*B11)
13			Dose (mg)	=1,4*B13		=
14		Volume (mL)	=D13/\$B\$4	=E13/\$B\$4	=(E13-(1,49*B13))*100/(1,49*B13)	
15		Dose (mg)	=1,4*B15		=	
16		Volume (mL)	=D15/\$B\$4	=E15/\$B\$4	=(E15-(1,49*B15))*100/(1,49*B15)	
17						

**Figure 6 : Feuille du classeur Excel<sup>®</sup> de détermination des doses standardisées : tableau de calcul des doses proprement dit**

Les doses standardisées ainsi obtenues ont été soumises aux médecins prescripteurs du service pour validation.

# **III Résultats**

## **III. 1. Cadre réglementaire**

Le concept de doses standardisées étant relativement récent, le cadre réglementaire de telles préparations n'est pas envisagé par les BPP.

Cependant, les préparations à doses standardisées sont, tout comme les préparations à doses non standardisées, effectuées sur la base d'une prescription médicale pour un patient déterminé. Elles entrent donc dans le cadre de la définition des préparations magistrales selon les BPP :

"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)"

La notion d'extemporanéité soulève malgré tout quelques questions, notamment dans le cadre de la prescription et de la préparation anticipées. L'adjectif "extemporané" n'est pas défini par les BPP elles-mêmes, et les dictionnaires de langue proposent les définitions suivantes :

"Extemporane : Se dit d'un médicament qui doit être préparé juste avant son emploi, ou d'une biopsie faite et examinée histologiquement pendant le déroulement d'une intervention chirurgicale" (33).

"Extemporane : Qui se fait, qui se produit au moment du besoin; immédiat" (34).

La notion d'extemporanéité reste donc floue : il est difficile de définir une durée seuil précise différenciant une préparation extemporanée d'une préparation non extemporanée. Le caractère d'immédiateté et la préparation "juste avant"

l'administration, évoqués par les définitions de dictionnaires, restent des notions relatives : en effet, dans le domaine de la chimiothérapie anticancéreuse comme dans le cas des autres préparations magistrales réalisées en milieu hospitalier et officinal, les contraintes organisationnelles imposent nécessairement un certain délai entre préparation et dispensation ainsi qu'entre préparation et administration.

L'éventualité d'une réattribution de préparation magistrale n'est pas envisagée dans les BPP. Cependant, le chapitre 4 "Gestion des anomalies, retours, réclamations et rappels de lots" évoque le devenir des préparations retournées à la pharmacie : "Les préparations retournées à la pharmacie sont inventoriées et sont détruites conformément à la réglementation en vigueur."

Dans notre cas, les préparations non administrées ne seront pas à proprement parler retournées à la pharmacie par le service. En effet, au Centre Oscar Lambret, les préparations de chimiothérapie anticancéreuse injectables sont désormais acheminées de la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) aux services cliniques destinataires *via* un système de pneumatique, avec stockage tampon en stockeurs. Les préparations issues de la PUI restent donc conservées dans un stockeur (réfrigéré ou non selon les conditions de conservation exigées par chaque préparation), jusqu'à ce que le service destinataire demande sa livraison. Tant que la préparation n'est pas arrivée dans le service destinataire, ses conditions de conservation restent donc contrôlées par la PUI, et une réattribution sera possible en cas de non administration. En revanche, lorsqu'une préparation est arrivée dans le service, ses conditions de conservation ne sont plus maîtrisées par la PUI : si cette préparation ne peut pas être administrée au patient, la réattribution ne sera pas envisagée et la préparation sera détruite.

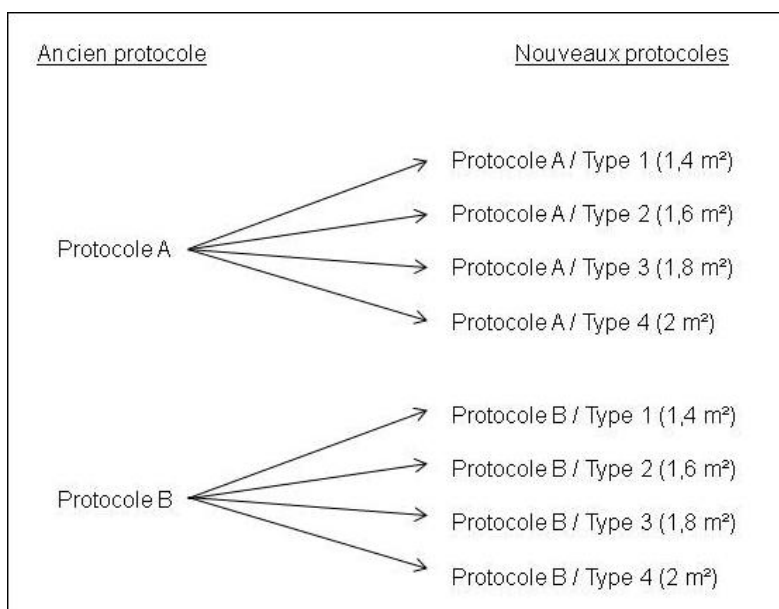
## **III. 2. Standardisation des doses**

### **III.2.1. Standardisation des doses et outil informatique**

La version de CHIMIO<sup>®</sup> actuellement utilisée au Centre Oscar Lambret étant dépourvue de fonctionnalité permettant la gestion de doses standardisées, une stratégie a dû être adoptée afin de permettre malgré tout leur mise en place.

Cette stratégie repose sur la définition d'intervalles de surfaces corporelles (appelés « types »), plutôt que d'intervalles de doses.

De nouveaux protocoles ont été créés dans le logiciel CHIMIO® : chacun des anciens protocoles a été désactivé et remplacé par quatre nouveaux protocoles, correspondant aux quatre intervalles de surfaces corporelles :



**Figure 7 : Création des nouveaux protocoles CHIMIO® en vue de la mise en place des doses standardisées : Principe**

Chaque nouveau protocole est programmé avec une dose fixe pour chaque molécule anticancéreuse, égale à la dose standardisée.

Les nouveaux protocoles ont été créés en incluant un système de restrictions d'accès :

Chaque nouveau protocole est programmé de manière à n'être disponible pour la prescription que pour les patients dont la surface corporelle est comprise dans l'intervalle cible.

The screenshot displays a software interface for protocol management. The main area is titled 'Fiche d'un protocole - Visualisation'. The protocol name is 'DOCETAXEL / Type 2 (1,6 m²)'. The nature is 'Classique' and the short name is 'V034-Type 2'. The cycle duration is 21 days, treatment duration is 1 day, and rest is 20 days. The initial cycle number is 1, and the number of cycles is 1. The associated radiotherapy is not specified. The selection comment is '1,49 < SC < 1,69'. The references section lists a study by Guardiola E. et al. The right sidebar shows the location as 'CANCER ORL'. The bottom right section, 'Contrôles d'utilisation du protocole', is circled in red and contains the following fields: 'Surf. minimale (m2)' with a value of 1.49, 'Surf. plafond (m2)' with a value of 1.69, 'Date limite', 'Age minimal (ans)', 'Age maximal (ans)', 'Poids minimal (kg)', and 'Sexe'. The 'Coût d'un cycle' is 10.70 € and the 'N°' is 1 878. The left pane shows a tree view of the protocol items, including 'DOCETAXEL 120,000 mg J1 Voie: IV début: 00H15', 'methylprednisolone 40mg 80,000 mg J1 Voie: IVD début: 00H00', 'ondansetron 8mg / 4ml 8,000 mg J1 Voie: IVD début: 00H00', 'pose du casque refrigerant 1,000 U prise J1 Voie: CAPIL début: 00H00', 'retrait du casque refrigerant 1,000 U prise J1 Voie: CAPIL début: 00H45', and 'ondansetron 8mg / 4ml 8,000 mg J1 Voie: IVD début: 01H15'.

**Figure 8 : Restrictions d'utilisation des protocoles à doses standardisées dans CHIMIO® : un exemple**

Ainsi, lors de la prescription, le médecin ne voit apparaître que les protocoles correspondant à la surface corporelle du patient sélectionné.

Le type IV a été défini sans borne supérieure. En effet, selon l'usage courant, les protocoles initiaux (avant toute standardisation de doses) prévoient une limitation à 2 m<sup>2</sup> : pour les patients dont la surface corporelle excède 2 m<sup>2</sup>, les doses de toutes les molécules (à l'exception du carboplatine) sont calculées malgré tout sur la base d'une surface corporelle de 2 m<sup>2</sup>. Après consultation des médecins du service, cette limitation à 2 m<sup>2</sup> existante dans les protocoles initiaux a été conservée lors de la standardisation des doses.

De même, le type I a été défini sans borne inférieure : les patients adultes dont la surface corporelle est inférieure à 1,3 m<sup>2</sup> sont très rares et, dans leur cas, une réduction pourra être appliquée à la dose standardisée associée au type I.

Quel que soit le type, si le médecin souhaite opérer une réduction de dose, il peut toujours le faire. Dans ce cas, il définit cette réduction librement (en indiquant le pourcentage de réduction souhaité ou directement la dose souhaitée), et la préparation demandée échappera donc au système de doses standardisées.

### III.2.2. Domaine d'application de la standardisation des doses

Trente-trois protocoles de cancérologie VADS existent dans CHIMIO® (Annexe 2), utilisant neuf molécules, à différents dosages :

- 5-Fluorouracile : 450 mg/m<sup>2</sup>, 750 mg/m<sup>2</sup>, 1000 mg/m<sup>2</sup> et 3000 mg/m<sup>2</sup> (ce dernier dosage correspondant à des préparations réalisées sous forme de diffuseurs portables, et non de poches)
- Carboplatine : AUC cible = 5 mg/mL x min
- Cisplatine : 40 mg/m<sup>2</sup>, 75 mg/m<sup>2</sup>, 80 mg/m<sup>2</sup>, 100 mg/m<sup>2</sup>
- Cétuximab : 250 mg/m<sup>2</sup>, 400 mg/m<sup>2</sup>, 500 mg/m<sup>2</sup>
- Paclitaxel : 80 mg/m<sup>2</sup>, 175 mg/m<sup>2</sup>
- Docétaxel : 75 mg/m<sup>2</sup>
- Étoposide : 120 mg/m<sup>2</sup>
- Méthotrexate : 40 mg/m<sup>2</sup>
- Vinorelbine : 25 mg/m<sup>2</sup>

Au cours des deux dernières années (mai 2014 à avril 2016), deux des trente-trois protocoles n'ont pas été prescrits, mais les neuf molécules ont toutes été utilisées. Un seul dosage n'a fait l'objet d'aucune préparation : le 5-fluorouracile 450 mg/m<sup>2</sup>.

Pour les molécules et dosages dont la fréquence de prescription est nulle ou faible, mais aussi pour celles dont la durée de stabilité après dilution (c'est-à-dire la durée de conservation) est courte, les préparations non administrées n'auront que peu de chances de pouvoir être réattribuées à un autre patient. Dans de tels cas, la standardisation apparaît donc peu utile en cancérologie des VADS.

Cependant, ces molécules et ces dosages ne sont pas utilisés uniquement dans ce département : des préparations sont également prescrites dans d'autres indications. Bien qu'aujourd'hui seule la cancérologie des VADS soit ciblée, l'objectif est d'étendre ultérieurement prescription anticipée et standardisation des doses aux autres départements. Le potentiel de réattribution des préparations de ces molécules et de ces dosages serait alors significativement augmenté, et la standardisation des doses reprendrait tout son intérêt.

De plus, pour les molécules présentant plusieurs dosages possibles, il sera dans certains cas possible de proposer des doses standardisées transversales : une même dose standardisée pourra s'appliquer pour des dosages différents et des intervalles de surface corporelle différents. Ceci permettra également d'augmenter le nombre de préparations d'une molécule définie à une dose standardisée définie, donc d'augmenter la probabilité de réattribution de ces préparations.

Il a donc été décidé de standardiser les doses de toutes ces molécules et tous ces dosages, bien que l'intérêt en soit limité actuellement, dans l'optique d'un intérêt accru attendu dans l'avenir.

Une exception a été faite pour le carboplatine : cette molécule a été exclue du projet de standardisation des doses, du fait de son calcul de posologie particulier. En effet, son dosage ne s'exprime pas en fonction de la surface corporelle du patient, mais est déterminé par une aire sous la courbe cible, en prenant en compte le débit de filtration glomérulaire du patient, estimé par sa clairance plasmatique à la créatinine. Or, la stratégie définie pour gérer les doses standardisées avec l'outil informatique du Centre Oscar Lambret se base sur des intervalles de surface corporelle, et non sur des intervalles de doses : ce système ne permet pas de prendre en charge des doses standardisées de carboplatine.

Au total, huit molécules ont donc été sélectionnées en vue de la mise en place de doses standardisées :

- 5-Fluorouracile
- Cisplatine
- Cétuximab
- Paclitaxel
- Docétaxel
- Étoposide
- Méthotrexate
- Vinorelbine

soit l'ensemble des molécules utilisées en cancérologie des VADS à l'exception du carboplatine.

### **III.2.3. Détermination de l'écart maximal entre doses standardisées et doses calculées selon la surface corporelle**

Lors de la première expérience historiquement décrite de standardisation de doses, Baker et al. avaient opté pour un écart maximal de 5 % entre dose standardisée et dose calculée selon la surface corporelle. Aujourd'hui, il s'agit toujours de l'écart maximal le plus souvent évoqué dans la littérature (5) (20) (30) (35).

Des publications cependant relèvent l'usage d'un écart maximal de 6 % (36) ou 10 % (11).



Ces écarts décrits dans la littérature n'y font pas l'objet d'une véritable justification scientifique, et sont habituellement choisis en accord entre médecins et pharmaciens.

Interrogés sur le sujet, les médecins du service de cancérologie des VADS du Centre Oscar Lambret se sont montrés favorables à l'instauration d'un écart maximal de 10 %.

### III.2.4. Doses standardisées choisies

Les doses standardisées déterminées au moyen du classeur Excel<sup>®</sup> précédemment présenté (Annexe 3) et validées par les médecins sont les suivantes :

5-FLUOROURACILE			
Dosage	Type	Surface corporelle	Dose standardisée (mg)
450 mg/m <sup>2</sup>	Type I	< 1,49 m <sup>2</sup>	650
	Type II	1,49 - 1,69 m <sup>2</sup>	700
	Type III	1,69 - 1,89 m <sup>2</sup>	800
	Type IV	> 1,89 m <sup>2</sup>	900
750 mg/m <sup>2</sup>	Type I	< 1,49 m <sup>2</sup>	1050
	Type II	1,49 - 1,69 m <sup>2</sup>	1200
	Type III	1,69 - 1,89 m <sup>2</sup>	1350
	Type IV	> 1,89 m <sup>2</sup>	1500
1000 mg/m <sup>2</sup>	Type I	< 1,49 m <sup>2</sup>	1400
	Type II	1,49 - 1,69 m <sup>2</sup>	1600
	Type III	1,69 - 1,89 m <sup>2</sup>	1800
	Type IV	> 1,89 m <sup>2</sup>	2000
3000 mg/m <sup>2</sup> (diffuseur)	Type I	< 1,49 m <sup>2</sup>	4200
	Type II	1,49 - 1,69 m <sup>2</sup>	4800
	Type III	1,69 - 1,89 m <sup>2</sup>	5400
	Type IV	> 1,89 m <sup>2</sup>	6000

**Tableau 1 : Doses standardisées pour le 5-fluorouracile**

CÉTUXIMAB			
Dosage	Type	Surface corporelle	Dose standardisée (mg)
250 mg/m <sup>2</sup>	Type I	< 1,49 m <sup>2</sup>	350
	Type II	1,49 - 1,69 m <sup>2</sup>	400
	Type III	1,69 - 1,89 m <sup>2</sup>	450
	Type IV	> 1,89 m <sup>2</sup>	500
400 mg/m <sup>2</sup>	Type I	< 1,49 m <sup>2</sup>	560
	Type II	1,49 - 1,69 m <sup>2</sup>	640
	Type III	1,69 - 1,89 m <sup>2</sup>	710
	Type IV	> 1,89 m <sup>2</sup>	800
500 mg/m <sup>2</sup>	Type I	< 1,49 m <sup>2</sup>	710
	Type II	1,49 - 1,69 m <sup>2</sup>	800
	Type III	1,69 - 1,89 m <sup>2</sup>	900
	Type IV	> 1,89 m <sup>2</sup>	1000

**Tableau 2 : Doses standardisées pour le cétuximab**

CISPLATINE			
Dosage	Type	Surface corporelle	Dose standardisée (mg)
40 mg/m <sup>2</sup>	Type I	< 1,49 m <sup>2</sup>	56
	Type II	1,49 - 1,69 m <sup>2</sup>	64
	Type III	1,69 - 1,89 m <sup>2</sup>	72
	Type IV	> 1,89 m <sup>2</sup>	80
75 mg/m <sup>2</sup>	Type I	< 1,49 m <sup>2</sup>	105
	Type II	1,49 - 1,69 m <sup>2</sup>	120
	Type III	1,69 - 1,89 m <sup>2</sup>	135
	Type IV	> 1,89 m <sup>2</sup>	150
80 mg/m <sup>2</sup>	Type I	< 1,49 m <sup>2</sup>	112
	Type II	1,49 - 1,69 m <sup>2</sup>	128
	Type III	1,69 - 1,89 m <sup>2</sup>	142
	Type IV	> 1,89 m <sup>2</sup>	160
100 mg/m <sup>2</sup>	Type I	< 1,49 m <sup>2</sup>	142
	Type II	1,49 - 1,69 m <sup>2</sup>	160
	Type III	1,69 - 1,89 m <sup>2</sup>	180
	Type IV	> 1,89 m <sup>2</sup>	200

**Tableau 3 : Doses standardisées pour le cisplatine**

PACLITAXEL			
Dosage	Type	Surface corporelle	Dose standardisée (mg)
80 mg/m <sup>2</sup>	Type I	< 1,49 m <sup>2</sup>	114
	Type II	1,49 - 1,69 m <sup>2</sup>	126
	Type III	1,69 - 1,89 m <sup>2</sup>	144
	Type IV	> 1,89 m <sup>2</sup>	162
175 mg/m <sup>2</sup>	Type I	< 1,49 m <sup>2</sup>	246
	Type II	1,49 - 1,69 m <sup>2</sup>	276
	Type III	1,69 - 1,89 m <sup>2</sup>	312
	Type IV	> 1,89 m <sup>2</sup>	348

**Tableau 4 : Doses standardisées pour le paclitaxel**

DOCÉTAXEL			
Dosage	Type	Surface corporelle	Dose standardisée (mg)
75 mg/m <sup>2</sup>	Type I	< 1,49 m <sup>2</sup>	104
	Type II	1,49 - 1,69 m <sup>2</sup>	120
	Type III	1,69 - 1,89 m <sup>2</sup>	132
	Type IV	> 1,89 m <sup>2</sup>	148

**Tableau 5 : Doses standardisées pour le docétaxel**

MÉTHOTREXATE			
Dosage	Type	Surface corporelle	Dose standardisée (mg)
40 mg/m <sup>2</sup>	Type I	< 1,49 m <sup>2</sup>	55
	Type II	1,49 - 1,69 m <sup>2</sup>	65
	Type III	1,69 - 1,89 m <sup>2</sup>	70
	Type IV	> 1,89 m <sup>2</sup>	80

**Tableau 6 : Doses standardisées pour le méthotrexate**

VINOURELBINE			
Dosage	Type	Surface corporelle	Dose standardisée (mg)
25 mg/m <sup>2</sup>	Type I	< 1,49 m <sup>2</sup>	36
	Type II	1,49 - 1,69 m <sup>2</sup>	40
	Type III	1,69 - 1,89 m <sup>2</sup>	44
	Type IV	> 1,89 m <sup>2</sup>	50

**Tableau 7 : Doses standardisées pour la vinorelbine**

ÉTOPOSIDE			
Dosage	Type	Surface corporelle	Dose standardisée (mg)
120 mg/m <sup>2</sup>	Type I	< 1,49 m <sup>2</sup>	168
	Type II	1,49 - 1,69 m <sup>2</sup>	192
	Type III	1,69 - 1,89 m <sup>2</sup>	220
	Type IV	> 1,89 m <sup>2</sup>	240

**Tableau 8 : Doses standardisées pour l'étoposide**

### III. 3. Réattribution

Dans le cas où une préparation ne peut pas être administrée à un patient A :

- Si elle se trouve d'ores et déjà dans le service destinataire : les conditions de conservation (principalement la température) n'étant plus maîtrisées, la préparation est rappelée à la pharmacie pour destruction.
- Si elle se trouve toujours dans le stockeur : les conditions de conservation sont toujours maîtrisées, la préparation est rappelée à la pharmacie en vue d'une éventuelle réattribution à un patient B.

Dans la PUI, afin de limiter le risque d'erreur, les préparations susceptibles d'être réattribuées sont conservées dans des espaces particuliers : une zone

étiquetée "Préparations en quarantaine" du réfrigérateur et une bannette "Retour préparations à réattribuer" à température ambiante.

Lorsqu'apparaît une prescription correspondant à une des préparations réattribuables en attente, la date de péremption et la durée d'administration sont contrôlées, afin de s'assurer qu'elles sont compatibles avec la date d'administration.

Sur CHIMIO<sup>®</sup>, la prescription du patient B est validée pharmaceutiquement puis passée au statut "en cours de préparation" par le pharmacien ou l'interne. Une nouvelle fiche de fabrication et de nouvelles étiquettes sont éditées, présentant le nouveau numéro d'ordonnancier, et où la date et l'heure de préparation sont corrigées. Le préparateur en pharmacie est chargé de ré-étiqueter la préparation au moyen de ces nouvelles étiquettes, puis de passer la ligne de prescription au statut "préparé". La préparation est ensuite soumise aux contrôles habituels avant libération pharmaceutique (passage au statut "dispensé").

L'ensemble des étapes de la réattribution fait l'objet d'un double contrôle.

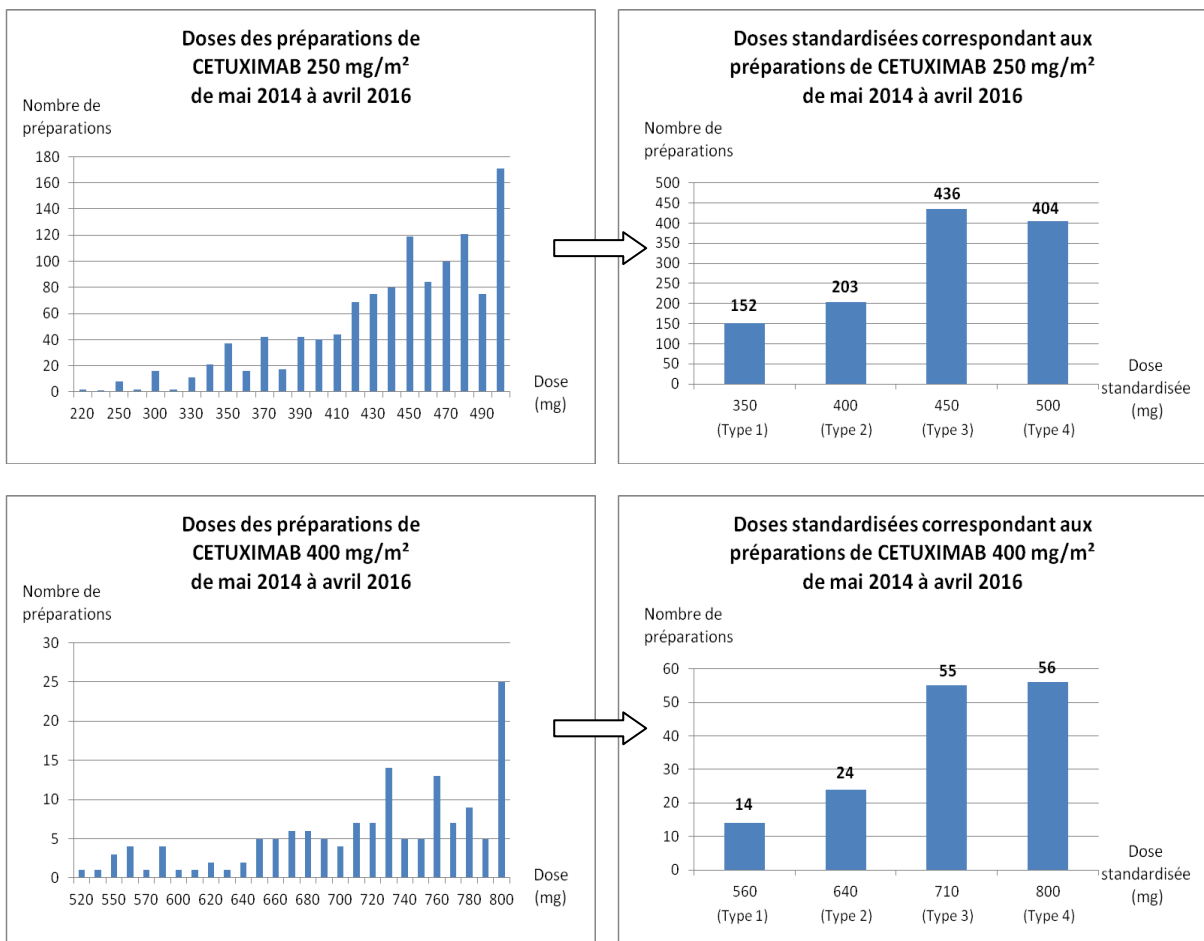
De plus, une fiche de réattribution (Annexe 4) est éditée au début de l'opération, et accompagne la préparation à travers l'ensemble des étapes de la réattribution. Cette fiche regroupe les informations concernant la préparation elle-même (molécule, dose, date de préparation, date de péremption), le patient auquel elle était originellement destinée (patient A), le patient auquel elle est réattribuée (patient B), ainsi que les deux numéros d'ordonnancier (correspondant respectivement au patient A et au patient B). Cette fiche reste jointe au dossier de lot de la préparation, destiné à être conservé dans le dossier du patient.

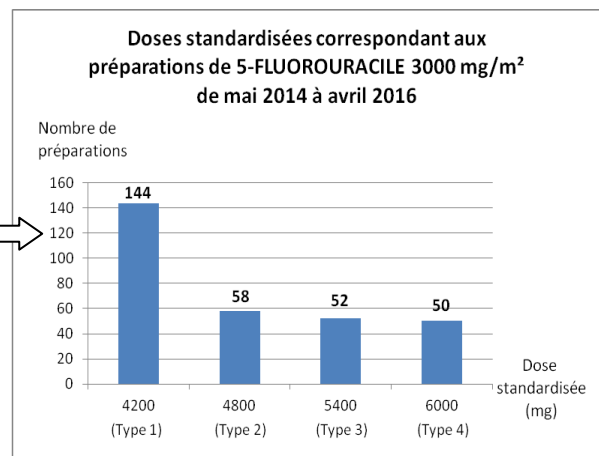
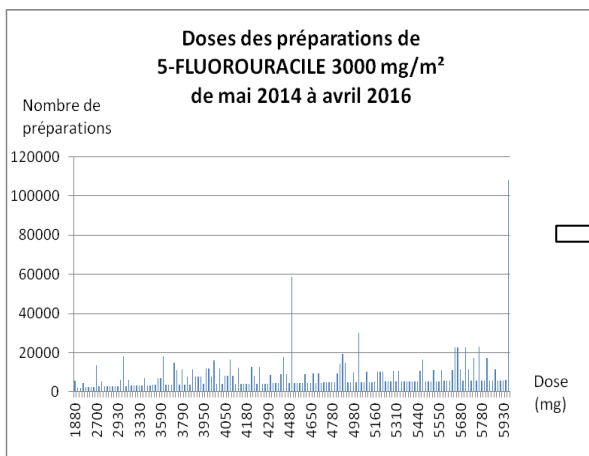
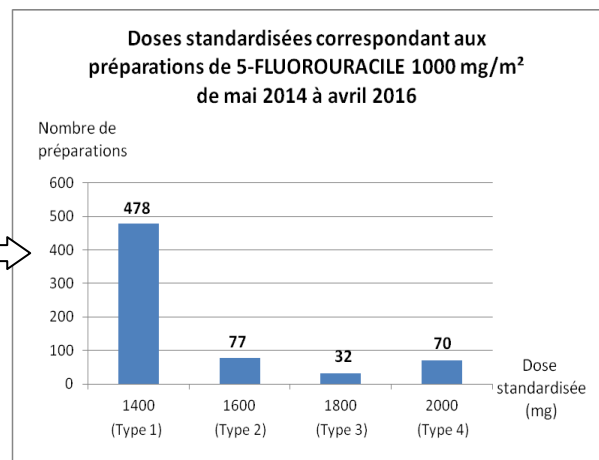
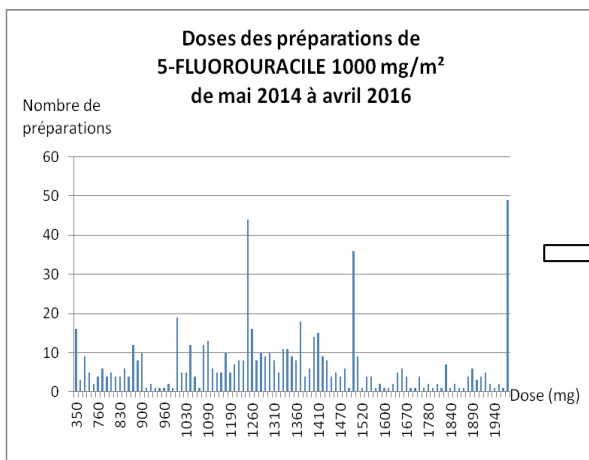
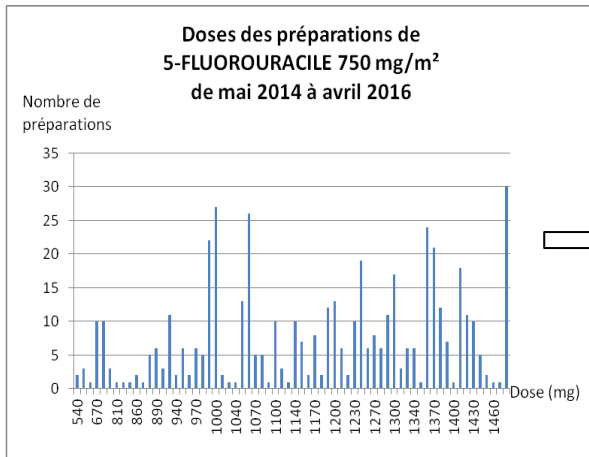
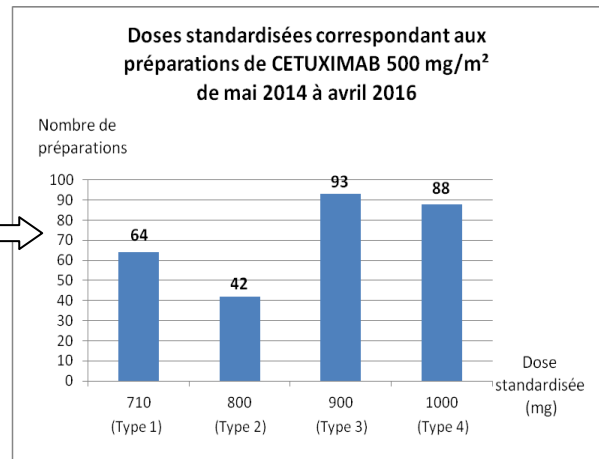
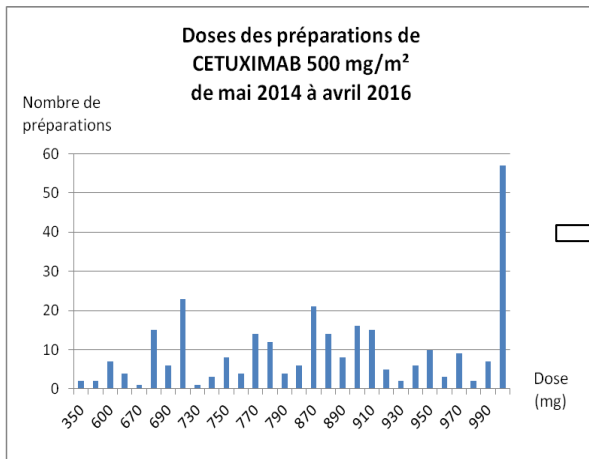
Toutes les étapes de la réattribution sont décrites dans une procédure (Annexe 5).

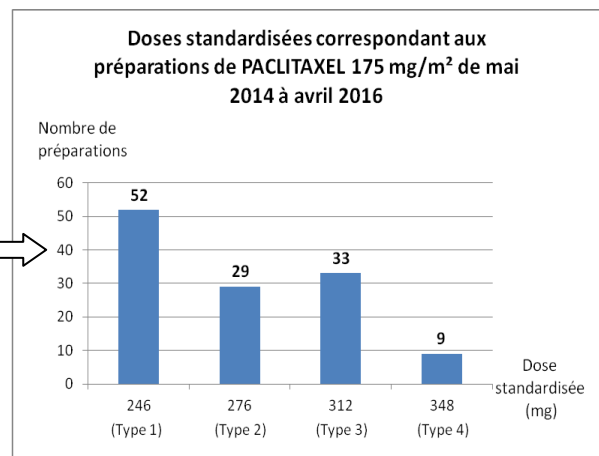
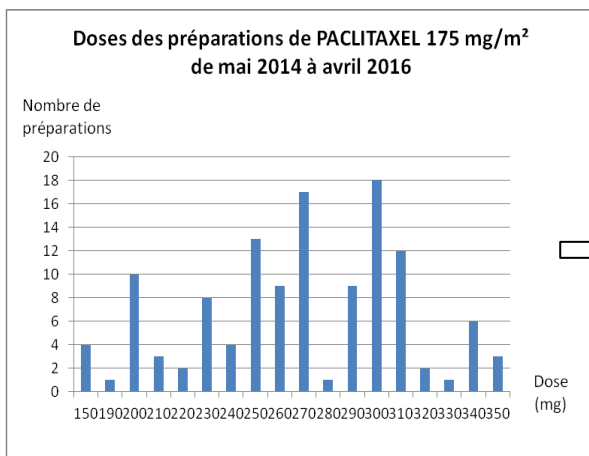
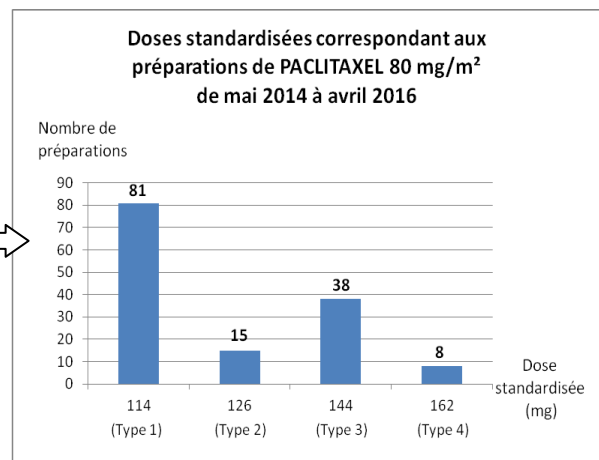
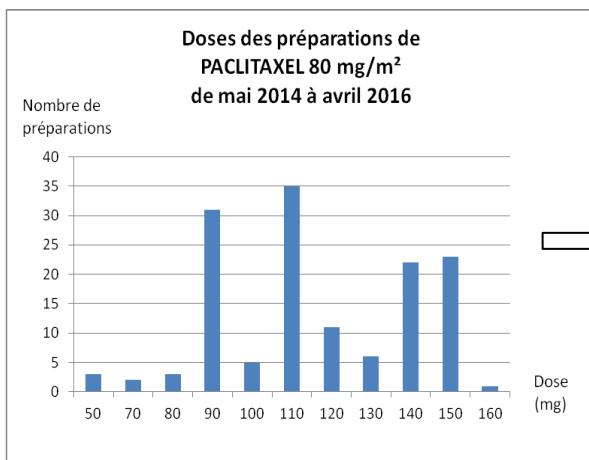
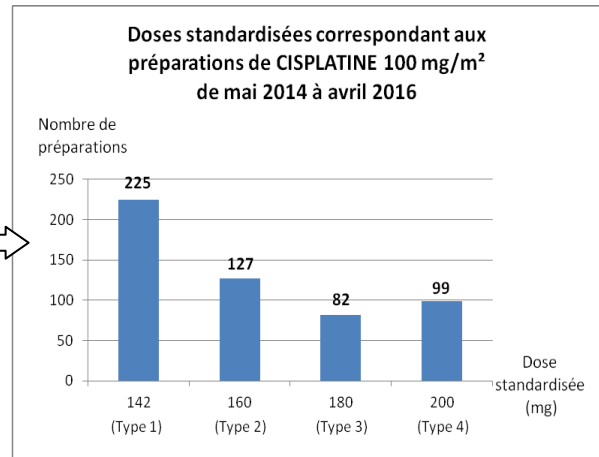
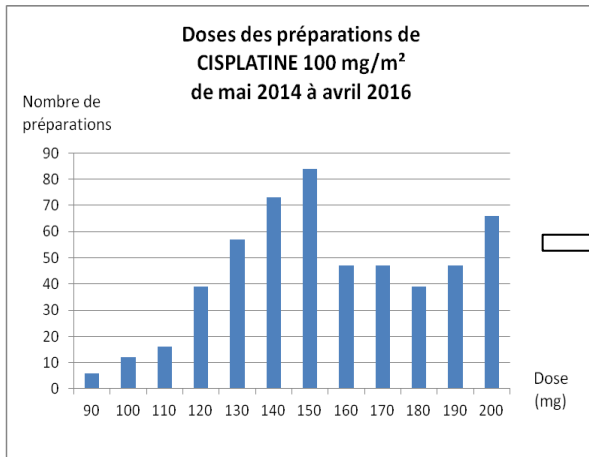
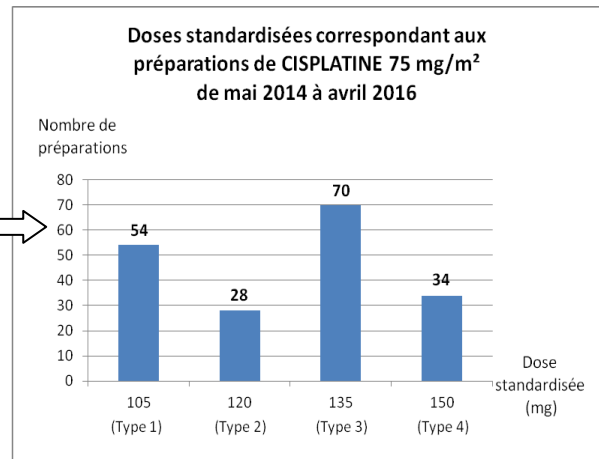
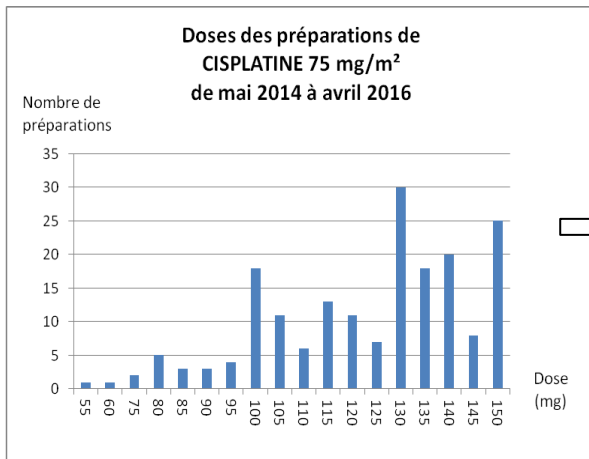
## IV Discussion

Afin d'estimer leur effet sur la production de chimiothérapie future, les doses standardisées ont été mises en relation avec la production de chimiothérapie passée, c'est-à-dire avec l'ordonnancier des préparations de cancérologie des VADS réalisées entre mai 2014 à avril 2016. Chaque préparation réalisée pendant cette période a été rattachée à la dose standardisée qu'elle aurait adoptée, si les doses standardisées avait déjà été mises en place. Le résultat de cette simulation a été illustré par un graphique en barres (nombre de préparations en fonction de la dose standardisée théorique), et comparé aux doses des préparations effectivement réalisées pendant cette période (graphique représentant le nombre de préparations en fonction de la dose non standardisée).

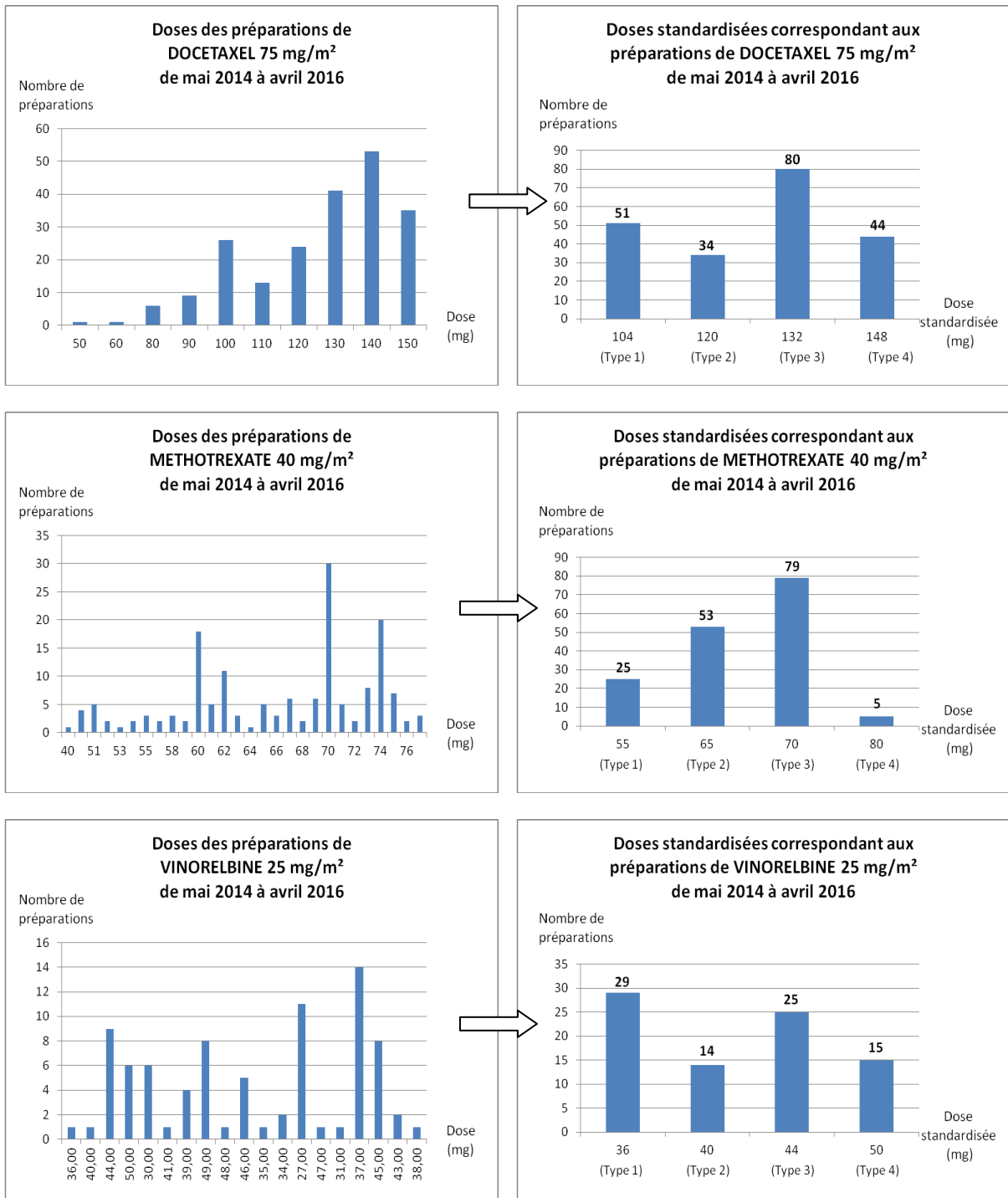
Cependant, ces graphiques ne tiennent pas compte des réductions de doses : ils rapprochent d'une dose standardisée l'ensemble des préparations effectuées, y compris les préparations à doses très faibles qui, dans la réalité, auraient échappé à la standardisation des doses.







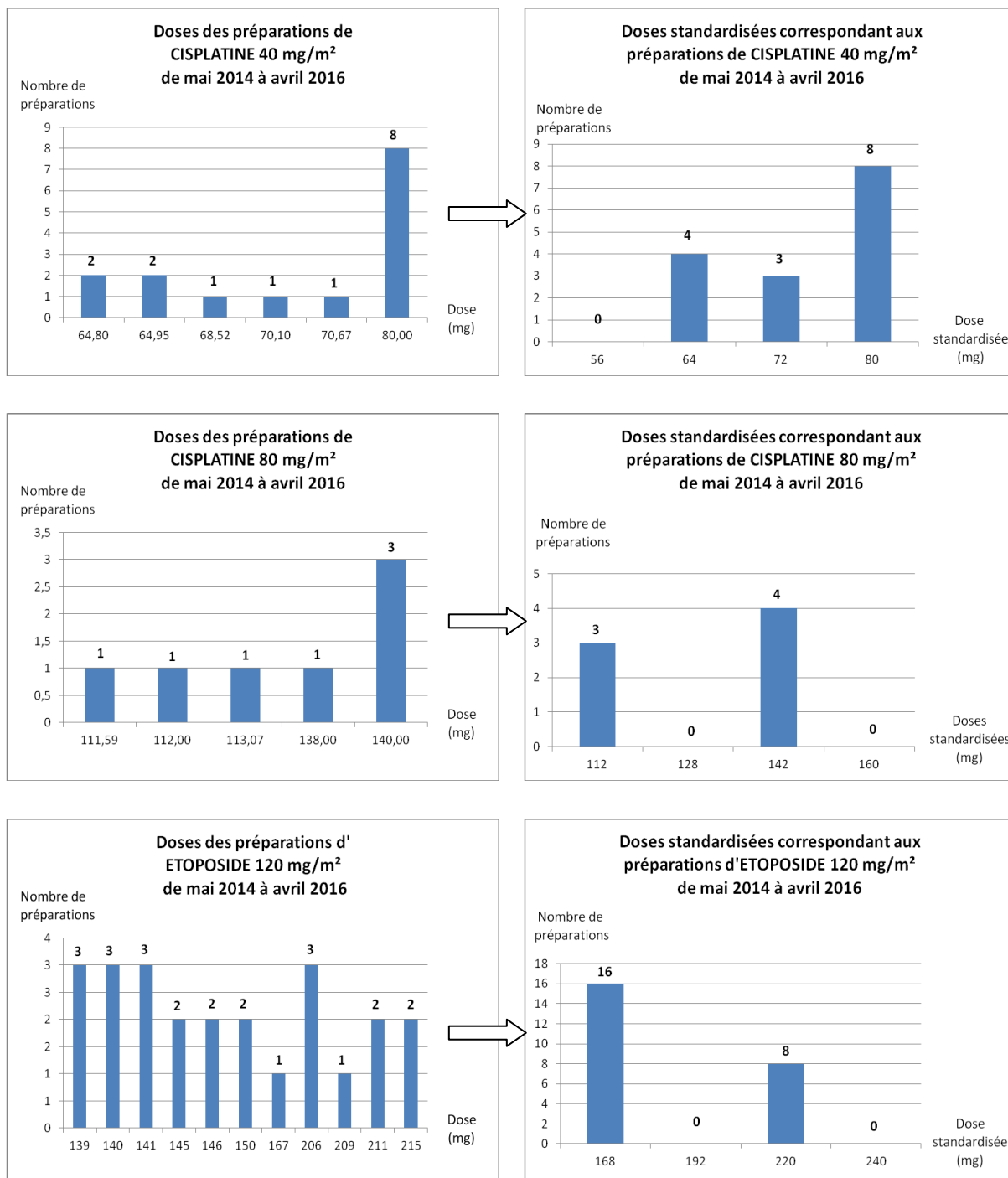




**Figure 9 : Simulation de standardisation des doses des préparations réalisées de mai 2014 à avril 2016 en cancérologie des voies aérodigestives supérieures, montrant l'intérêt de la standardisation**

La juxtaposition de ces graphiques permet de mettre en valeur le principe et l'intérêt des doses standardisées. Les doses multiples sont remplacées par un petit nombre de doses standardisées (ici quatre), se rapportant à des volumes faciles à prélever pour le personnel de la pharmacie (correspondant à un pas de seringue), et autorisant d'éventuelles réattributions des préparations non administrées.

Pour certaines molécules et certains dosages, comme attendu, le nombre de préparations réalisées sur la période de deux ans considérée est faible et les graphiques n'illustrent pas l'intérêt des doses standardisées. Il s'agit du 5-fluorouracile 450 mg/m<sup>2</sup> (aucune préparation réalisée sur la période), du cisplatine 40 mg/m<sup>2</sup> (15 préparations), du cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> (7 préparations) et de l'étoposide 120 mg/m<sup>2</sup> (24 préparations).



**Figure 10 : Simulation de standardisation des doses des préparations réalisées de mai 2014 à avril 2016 en cancérologie des voies aérodigestives supérieures : cas où la standardisation prendra son intérêt ultérieurement**

Pour ces molécules, l'intérêt de la standardisation se révélera lors de l'extension du système aux autres départements de cancérologie du Centre Oscar Lambret.

Les doses standardisées ainsi que la prescription anticipée ont été effectivement mises en place le 20 septembre 2016.

Le flux de production a été organisé en hiérarchisant la réalisation des préparations prescrites à l'avance : sont préparées en priorité les préparations qui ont le plus de chances de pouvoir être réattribuées en cas de non administration, c'est-à-dire les préparations caractérisées par une fréquence de prescription élevée et/ou une durée de conservation longue. Les préparations dont les chances de réattribution sont les plus faibles (c'est-à-dire les préparations caractérisées par une fréquence de prescription faible et/ou une durée de conservation courte) sont préparées plus tard (par exemple, la veille du jour de l'administration ou le matin en début de production).

Molécule	Dosage	Nombre de préparations par dosage	Moyenne par dosage et par mois	Nombre de préparations par molécule	Moyenne par molécule et par mois
CÉTUXIMAB	250 mg/m <sup>2</sup>	1195	49,8	1631	68
	400 mg/m <sup>2</sup>	149	6,2		
	500 mg/m <sup>2</sup>	287	12		
5-FLUOROURACILE	450 mg/m <sup>2</sup>	0	0	1457	60,7
	750 mg/m <sup>2</sup>	496	20,7		
	1000 mg/m <sup>2</sup>	657	27,4		
	3000 mg/m <sup>2</sup>	304	12,7		
CISPLATINE	40 mg/m <sup>2</sup>	15	0,6	741	30,9
	75 mg/m <sup>2</sup>	186	7,8		
	80 mg/m <sup>2</sup>	7	0,3		
	100 mg/m <sup>2</sup>	533	22,2		
PACLITAXEL	80 mg/m <sup>2</sup>	142	5,9	265	11
	175 mg/m <sup>2</sup>	123	5,1		
DOCÉTAXEL	75 mg/m <sup>2</sup>	209	8,7	209	8,7
MÉTHOTREXATE	40 mg/m <sup>2</sup>	162	6,8	162	6,8
VINOURELBINE	25 mg/m <sup>2</sup>	83	3,5	83	3,5
ETOPOSIDE	120 mg/m <sup>2</sup>	24	1	24	1

**Tableau 9 : Nombre de préparations des différentes molécules (à l'exception du carboplatine) en cancérologie des voies aérodigestives supérieures réalisées sur la période de mai 2014 à avril 2016**

	Stabilité après dilution	Mode de conservation
5-FLUOROURACILE	8 jours	Température ambiante
CISPLATINE	5 jours	Entre +2 et +8°C À l'abri de la lumière
PACLITAXEL	5 jours	Entre +2 et +8°C À l'abri de la lumière
DOCÉTAXEL	5 jours	Entre +2 et +8°C À l'abri de la lumière
VINOURELBINE	5 jours	Entre +2 et +8°C À l'abri de la lumière
MÉTHOTREXATE	3 jours	Entre +2 et +8°C À l'abri de la lumière
CÉTUXIMAB	48 heures	Température ambiante
ETOPOSIDE	24 heures	Température ambiante

**Tableau 10 : Durée et modalités de conservation des préparations à base des molécules utilisées en cancérologie des voies aérodigestives supérieures de mai 2014 à avril 2016 (à l'exception du carboplatine)**

Les durées et modalités de conservation utilisées ont été déterminées grâce aux informations des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) des spécialités, des informations complémentaires fournies par les laboratoires fabricants, et d'une recherche bibliographique dans la littérature scientifique et des bases de données telles que *Stabilis 4.0* ou encore *Handbook of injectable drugs, 17th edition* (Trissel LA).

L'ordre de réalisation des préparations prescrites à l'avance est déterminé par la conjonction des ces deux paramètres (fréquence de prescription et durée de conservation), par le calcul du nombre moyen de préparations par durée de stabilité.

Molécule	Dosage	Nombre moyen de préparations par mois	Durée de conservation en jours	Nombre moyen de préparations par durée de stabilité
5-FLUOROURACILE	1000 mg/m <sup>2</sup>	27,4	8	7,3
5-FLUOROURACILE	750 mg/m <sup>2</sup>	20,7	8	5,5
CISPLATINE	100 mg/m <sup>2</sup>	22,2	5	3,7
5-FLUOROURACILE	3000 mg/m <sup>2</sup>	12,7	8	3,4
CÉTUXIMAB	250 mg/m <sup>2</sup>	49,8	2	3,3
DOCÉTAXEL	75 mg/m <sup>2</sup>	8,7	5	1,5
CISPLATINE	75 mg/m <sup>2</sup>	7,8	5	1,3
PACLITAXEL	80 mg/m <sup>2</sup>	5,9	5	1
PACLITAXEL	175 mg/m <sup>2</sup>	5,1	5	0,9
CÉTUXIMAB	500 mg/m <sup>2</sup>	12	2	0,8
MÉTHOTREXATE	40 mg/m <sup>2</sup>	6,8	3	0,7
VINOURELBINE	25 mg/m <sup>2</sup>	3,5	5	0,6
CÉTUXIMAB	400 mg/m <sup>2</sup>	6,2	2	0,4
CISPLATINE	40 mg/m <sup>2</sup>	0,6	5	0,1
CISPLATINE	80 mg/m <sup>2</sup>	0,3	5	0,1
ETOPOSIDE	120 mg/m <sup>2</sup>	1	1	0
5-FLUOROURACILE	450 mg/m <sup>2</sup>	0	8	0

**Tableau 11 : Mise en relation des données de durée de conservation et des données de fréquence de prescription des préparations en cancérologie des voies aérodigestives supérieures de mai 2014 à avril 2016**

L'impact de la mise en place des doses standardisées associées à la prescription anticipée est actuellement en cours d'évaluation.

Le principal inconvénient attendu de ce système concernait l'accroissement des pertes liées à la prescription et à la préparation anticipées : le système de réattribution des préparations non administrées a été conçu pour limiter ces pertes mais ne peut pas prétendre à les éliminer totalement. De plus, la capacité du système de réattribution à réduire les pertes est provisoirement limitée par l'absence de standardisation des doses dans d'autres départements : certaines molécules et certains dosages font l'objet d'un faible nombre de prescriptions dans le seul département de cancérologie des VADS et les préparations correspondantes ont donc peu de chances de pouvoir être réattribuées en cas de non administration. Ces

chances sont, par ailleurs, encore réduites si la durée de stabilité du produit après dilution est courte (24 heures pour l'étoposide).

Pour évaluer les pertes ainsi générées, un document Excel<sup>®</sup> a été mis en place, recensant les préparations à dose standardisée réalisées et non administrées qui ont pu être retournées à la pharmacie en vue d'une éventuelle réattribution. Ce document renseigne également le devenir de ces préparations : réattribution effectivement réalisée ou destruction de la préparation faute d'opportunité de réattribution. Après un délai de quelques mois, ce document permettra d'évaluer les pertes engendrées par la mise en place des doses standardisées, par le calcul du coût des préparations non réattribuées. Les pertes ainsi générées comprennent un coût lié au personnel, aux équipements, aux consommables utilisés (environ 35 € par préparation) ainsi qu'un coût imputable au médicament lui-même.

Molécule	Spécialité	Prix/mg	Doses minimales et maximales	Coût des préparations à doses minimale et maximale
5-FLUOROURACILE	FLUOROURACILE ACCORD <sup>®</sup> 5000mg/100 mL	0,0008 €	345,00 mg	0,28 €
			-	-
ETOPOSIDE	ETOPOSIDE TEVA <sup>®</sup> 200mg/100 mL	0,02 €	6000,00 mg	4,80 €
			139,49 mg	2,79 €
MÉTHOTREXATE	MÉTHOTREXATE MYLAN <sup>®</sup> 50 mg/2 mL	0,04 €	215,00 mg	4,30 €
			40,00 mg	1,60 €
CARBOPLATINE	CARBOPLATINE KABI <sup>®</sup> 600 mg/60 mL	0,04 €	76,96 mg	3,08 €
			180,00 mg	7,20 €
PACLITAXEL	PACLITAXEL KABI <sup>®</sup> 600 mg/100 mL	0,07 €	1130,28 mg	45,21 €
			50,00 mg	3,50 €
CISPLATINE	CISPLATINE MYLAN <sup>®</sup> 100mg/100 mL	0,07 €	350,00 mg	24,50 €
			53,72 mg	3,76 €
DOCÉTAXEL	DOCÉTAXEL ACCORD <sup>®</sup> 160 mg/8mL	0,09 €	200,00 mg	14,00 €
			53,72 mg	4,83 €
VINOURELBINE	NAVELBINE <sup>®</sup> 50 mg/5 mL	0,35 €	150,00 mg	13,50 €
			26,73 mg	9,36 €
CÉTUXIMAB	ERBITUX <sup>®</sup> 500mg/100 mL	1,68 €	50,00 mg	17,50 €
			223,58 mg	375,61 €
			1000 mg	1680,00 €

**Tableau 12 : Coût lié au médicament des préparations utilisées en oncologie des voies aérodigestives supérieures entre mai 2014 et avril 2016**

Les principaux avantages attendus de ce système incluent un lissage des flux de production des préparations au niveau de la pharmacie, ainsi que la réduction du temps d'attente des patients.

Le temps d'attente des patients sera évalué au bout de quelques mois de fonctionnement selon le nouveau système, afin de disposer d'un recul suffisant. Il sera comparé aux données de temps d'attente des patients avant la mise en place des doses standardisées et de la prescription anticipée.

Le lissage des flux de production au niveau de la pharmacie sera évalué au moyen d'un questionnaire de satisfaction à l'attention des préparateurs en pharmacie. Par ailleurs, des questionnaires de satisfaction pourront également être proposés aux autres catégories de professionnels impliqués : médecins prescripteurs, infirmiers.

De plus, la mise en relation des volumes à prélever avec le pas des seringues utilisées, pour la réalisation des préparations à dose standardisée, permet une rationalisation du geste des préparateurs en pharmacie grâce à une meilleure cohérence entre la dose prescrite et la précision effectivement accessible en pharmacotechnie.

Enfin, le principe de prescription anticipée permet de rationaliser le *process* de production, de favoriser la réalisation de préparations par campagne, optimisant ainsi la gestion des reliquats.

Il est envisagé d'étendre progressivement ce système de prescription anticipée et de doses standardisées aux autres départements du Centre Oscar Lambret.

De plus, l'établissement prévoit de faire l'acquisition du module "doses standardisées" du logiciel CHIMIO®. Actuellement, ce module n'est pas compatible avec le module de préparation utilisé au Centre Oscar Lambret, mais Computer Engineering prévoit de commercialiser prochainement une nouvelle version, dépourvue de ce problème de compatibilité.

Les principaux apports attendus du recours à ce module sont la gestion des réductions de dose, l'affranchissement de la nécessité de créer de nouveaux protocoles, et la gestion des réattributions.

En effet, le module "doses standardisées" de CHIMIO<sup>®</sup> permettra de définir des intervalles de doses (et non de surface corporelle) pour chaque molécule, et d'associer une dose standardisée à chacun de ces intervalles de doses. Il ne sera donc plus nécessaire de remplacer chaque protocole préexistant par quatre nouveaux protocoles correspondant à quatre intervalles de surfaces corporelles : un seul protocole sera utilisé, et la dose calculée individuellement pour le patient sera automatiquement rapprochée de la dose standardisée correspondante.

Ceci permettra également la gestion des réductions de doses : si le médecin choisit de prescrire une dose plus faible que la dose calculée selon la surface corporelle de son patient (opération réalisable soit en fixant le pourcentage de réduction souhaité, soit en tapant directement la dose souhaitée), la nouvelle dose réduite pourra être remplacée par la dose standardisée correspondante. Avec le système actuel, sans le module "doses standardisées", les réductions de doses échappent à la standardisation. Le prescripteur utilisant le protocole adapté à la surface corporelle de son patient, se voit proposer la dose standardisée correspondante. Il peut alors opérer une réduction de dose librement. La nouvelle dose réduite n'est rattachée à aucune dose standardisée, de sorte que la préparation, si elle est effectuée mais non administrée, ne pourra pas être réattribuée et sa perte sera inévitable.

Par ailleurs, ce module permet également de gérer la réattribution des préparations, de sorte que la traçabilité complète des préparations réattribuées soit enregistrée au niveau du logiciel.



## **V Conclusion**

Bien que l'évaluation formelle de cette première expérience de standardisation des doses demande un peu plus de recul, il est aujourd'hui projeté d'étendre la standardisation des doses à d'autres départements. Certaines molécules et certains dosages seront communs à plusieurs départements, permettant d'augmenter le nombre de préparations réalisées à la même dose standardisée, et donc de majorer les chances de réattribution des préparations non administrées.

De plus, l'acquisition du module "doses standardisées" optionnel du logiciel CHIMIO® est envisagée, afin de s'affranchir de certaines contraintes du système actuel (création d'un nouveau protocole dans CHIMIO® pour chaque intervalle de surface corporelle) et de permettre la gestion des réattributions et des réductions de doses.

Enfin, le circuit actuellement en place maintient la réalisation de préparations magistrales, chacune étant réalisée pour un patient déterminé. Une évolution possible pour l'avenir, serait la réalisation de préparations hospitalières (à ce jour encore freinée par des questions réglementaires) : des préparations à doses standardisées couramment demandées pourraient être préparées à l'avance, indépendamment de toute prescription et non étiquetées à l'attention de patients déterminés. Ce petit stock serait conservé à la pharmacie jusqu'à sa mise à contribution, lorsqu'une prescription le nécessiterait. Une telle organisation pourrait par ailleurs être propice à la mise en place d'une automatisation (pompe de remplissage de seringues) afin de soulager les manipulateurs amenés à effectuer les mêmes gestes de manière répétée, et ainsi de prévenir le risque de survenue de troubles musculo-squelettiques.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ©Les cancers en France, Les Données, INCa, janvier 2014.
2. Lajugie D, Petit R (Agence Régionale de Santé Nord-Pas-de-Calais). Alcool et tabac : les addictions dans le Nord-Pas-de-Calais (communiqué de presse) ; 2012.
3. 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*. 2006 Aug 1;18(4):266-274.
4. Paterson BL, Charlton P, Richard S. Non-attendance in chronic disease clinics: a matter of non-compliance? *J Nurs Healthc Chronic Illn*. 2010 March 1;2(1):63-74.
5. Baker JP, Jones SE. Rationalisation of chemotherapy services in the University Hospital Birmingham National Health Science Trust. *J Oncol Pharm Pract*. 1998 Jan 3;4(1):10-14.
6. Hirte HW, Kagoma S, Zhong L, Collins I, Burns D, Rand C, et al. Dose banding of chemotherapy doses at the Juravinski Cancer Centre. *ASCO Meet Abstr*. 2006 Jun 20;24(18\_suppl):6099.
7. Kaestner S, Sewell G. Dose-banding of carboplatin: rationale and proposed banding scheme. *J Oncol Pharm Pract*. 2007 Jun 1;13(2):109-117.
8. Leach RH, Whitmarsh S, Partridge C, Potter SR. New cytotoxics production unit at University hospital, Birmingham. *Hosp Pharm-Lond*-. 2000;7(4):109–110.
9. Leth-Miller D. Dose-banding of gemcitabine. *Eur J Hosp Pharm Pr*. 2007;2:52.
10. Maclean F, Macintyre J, Mcdade J, Moyes D. Dose banding of chemotherapy in the Edinburgh Cancer Centre. *Pharm J*. 2003;270(7249):691-693.
11. Pouliquen A-L, Escalup L, Jourdan N, Cottu P, Faure P, Madelaine-Chambrin I. Dose standardisation of anticancer drugs. *Int J Clin Pharm*. 2011 Apr;33(2):221-228.
12. 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;65(719):27–34.
13. 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 pour le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie]. Nancy : Université de Lorraine Faculté de Pharmacie;2014.
14. Loison G. Mise en place des doses standards de chimiothérapies au centre hospitalier du Mans. [Thèse pour le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie]. Angers : Université d'Angers UFR Sciences pharmaceutiques et ingénierie de la santé; 2013.

15. 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*. 2012 Sep 25;107(7):1100-1106.
16. Kaestner SA, Sewell GJ. Chemotherapy dosing part I: scientific basis for current practice and use of body surface area. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 2007 Feb;19(1):23-37.
17. Pinkel D. The use of body surface area as a criterion of drug dosage in cancer chemotherapy. *Cancer Res*. 1958 Aug;18(7):853-856.
18. Crawford JD, Terry ME, Rourke GM. Simplification of drug dosage calculation by application of the surface area principle. *Pediatrics*. 1950 May;5(5):783-790.
19. Freireich EJ, Gehan EA, Rall DP, Schmidt LH, Skipper HE. Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey, and man. *Cancer Chemother Rep*. 1966 May;50(4):219-244.
20. Hennebicq S, Secretan PH, Carrez L, Hecq JD. Standard doses applied to preparations of injectable drugs and their reconstitution in the hospital: methodology and implementation. *J Pharm Belg*. 2014 Marc;(1):42-54.
21. Desoize B, Robert J. Individual dose adaptation of anticancer drugs. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 1994;30A(6):844-851.
22. 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. 2002 Sep;38(13):1677-1684.
23. Sawyer M, Ratain MJ. Body surface area as a determinant of pharmacokinetics and drug dosing. *Invest New Drugs*. 2001 May;19(2):171-177.
24. Grochow LB, Baraldi C, Noe D. Is dose normalization to weight or body surface area useful in adults? *J Natl Cancer Inst*. 1990 Feb 21;82(4):323-325.
25. Dooley MJ, Poole SG. Poor correlation between body surface area and glomerular filtration rate. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2000;46(6):523-526.
26. Baker SD, Verweij J, Rowinsky EK, Donehower RC, Schellens JHM, Grochow LB, et al. Role of body surface area in dosing of investigational anticancer agents in adults, 1991-2001. *J Natl Cancer Inst*. 2002 Dec 18;94(24):1883-1888
27. Reilly JJ, Workman P. Normalisation of anti-cancer drug dosage using body weight and surface area: is it worthwhile? A review of theoretical and practical considerations. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1993;32(6):411-418.
28. Newell D. Getting the right dose in cancer chemotherapy – time to stop using surface area? *Br J Cancer*. 2002 Apr 22;86(8):1207-1208.
29. Miller AA. Body surface area in dosing anticancer agents: scratch the surface! *J Natl Cancer Inst*. 2002 Dec 18;94(24):1822-1823.
30. Gillian A, MacLean M, Ward C, Rees-Milton M. (consulté le 04/07/16). Toolkit: How to implement dose banding of chemotherapy, [en ligne].

[http://www.bopawebsite.org/contentimages/publications/Toolkit\\_Ver\\_3.0\\_FINAL.pdf](http://www.bopawebsite.org/contentimages/publications/Toolkit_Ver_3.0_FINAL.pdf)

31. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 1989;5(5):303.
32. Mitchell D, Strydom NB, van Graan CH, van der Walt WH. Human surface area: comparison of the Du Bois formula with direct photometric measurement. *Pflüg Arch Eur J Physiol.* 1971;325(2):188-190.
33. Larousse [Dictionnaire en ligne]. (consulté le 22/08/16). <http://www.larousse.fr>
34. Trésor de la Langue Française Informatisé [Dictionnaire en ligne]. (consulté le 22/08/16). <http://atilf.atilf.fr/tlf.htm>
35. Soumoy L, Pirlot C, Decoster C, Gillet P, Hecq J-D, others. Etude préliminaire pour l'implémentation d'un dose-banding de chimiothérapie anticancéreuse. *J Pharm Belg.* 2015 Sep;24.
36. Williamson S, Polwart C. (consulté le 04/07/16). Guidelines for the dose banding of cancer chemotherapy, [en ligne]. [http://www.nescn.nhs.uk/wp-content/uploads/2012/11/NECN-dose-banding-guidelines-version-1\\_5.pdf](http://www.nescn.nhs.uk/wp-content/uploads/2012/11/NECN-dose-banding-guidelines-version-1_5.pdf)

## **ANNEXES**



Annexe 2 : Les trente-trois protocoles de cancérologie des voies aérodigestives supérieures au Centre Oscar Lambret

<b>V003</b>		
C.F CERVICO FACIAL [Diffuseur]		
<i>Cycles de 21 jours</i>		
Cisplatine	100 mg/m <sup>2</sup>	J1
Fluorouracile (Diffuseur 72h)	3000 mg/m <sup>2</sup>	J2
Fluorouracile	1000 mg/m <sup>2</sup>	J1

<b>V003</b>		
C.F CERVICO FACIAL		
<i>Cycles de 21 jours</i>		
Cisplatine	100 mg/m <sup>2</sup>	J1
Fluorouracile	1000 mg/m <sup>2</sup>	J1, J2, J3, J4

<b>V006</b>		
PARAPLATINE + FLUOROURACILE		
<i>Cycles de 21 jours</i>		
Carboplatine	AUC 5	J1
Fluorouracile	1000 mg/m <sup>2</sup>	J1 à J4

<b>V006</b>		
PARAPLATINE + FLUOROURACILE Diffuseur		
<i>Cycles de 21 jours</i>		
Carboplatine	AUC 5	J1
Fluorouracile	1000 mg/m <sup>2</sup>	J1
Fluorouracile Diffuseur 72h	3000 mg/m <sup>2</sup>	J2

<b>V008</b>		
METHOTREXATE IV HEBDOMADAIRE		
<i>Cycles de 7 jours</i>		
Méthotrexate	40 mg/m <sup>2</sup>	J1

<b>V009</b>		
C.F CERVICO FACIAL + Radiothérapie + Pharmacocinétique		
<i>Cycles de 21 jours</i>		
Cisplatine	100 mg/m <sup>2</sup>	J1
Fluorouracile	450 mg/m <sup>2</sup>	J1 à J4

<b>V020</b>		
CARBOPLATINE / Cancer O.R.L		
<i>Cycles de 21 jours</i>		
Carboplatine	AUC 5	J1

<b>V021</b>		
NAVELBINE/ Cancer O.R.L		
<i>Cycles de 14 jours</i>		
Vinorelbine	25 mg/m <sup>2</sup>	J1

<b>V024</b>		
CISPLATINE / Radiothérapie concomitante / Cancer O.R.L		
<i>Cycles de 21 jours</i>		
Cisplatine	100 mg/m <sup>2</sup>	J1

<b>V025</b>		
T.P.F		
<i>Cycles de 21 jours</i>		
Docétaxel	75 mg/m <sup>2</sup>	J1
Cisplatine	75 mg/m <sup>2</sup>	J1
Fluorouracile	750 mg/m <sup>2</sup>	J1 à J5

<b>V025</b>		
T.P.F [Diffuseur]		
<i>Cycles de 21 jours</i>		
Docétaxel	75 mg/m <sup>2</sup>	J1
Cisplatine	75 mg/m <sup>2</sup>	J1
Fluorouracile	750 mg/m <sup>2</sup>	J1
Fluorouracile Diffuseur 96h	3000 mg/m <sup>2</sup>	J2

<b>V026 C1</b>		
ERBITUX RADIOTHERAPIE Dose initiale (Cancer ORL évolué)		
<i>Cycles de 1 jour</i>		
Cétuximab	400 mg/m <sup>2</sup>	J1

<b>V026 C2 et suivantes</b>		
ERBITUX RADIOTHERAPIE Dose hebdomadaire (Cancer ORL évolué)		
<i>Cycles de 7 jours</i>		
Cétuximab	250 mg/m <sup>2</sup>	J1

<b>V027 C1</b>		
P.F+Cétuximab 400mg/m <sup>2</sup> à J1 Cancer ORL [Diffuseur]		
<i>Cycles de 21 jours</i>		
Cétuximab	250 mg/m <sup>2</sup>	J8, J15
Cétuximab	400 mg/m <sup>2</sup>	J1
Carboplatine	AUC 5	J1
Fluorouracile Diffuseur 72h	3000 mg/m <sup>2</sup>	J2
Fluorouracile	1000 mg/m <sup>2</sup>	J1

<b>V027 C1</b>		
P.F+Cétuximab 400mg/m <sup>2</sup> à J1 Cancer ORL		
<i>Cycles de 21 jours</i>		
Cétuximab	250 mg/m <sup>2</sup>	J8, J15
Cétuximab	400 mg/m <sup>2</sup>	J1
Carboplatine	AUC 5	J1
Fluorouracile	1000 mg/m <sup>2</sup>	J1 à J4

<b>V027 C2 et suivantes</b>		
P.F+Cétuximab 250mg/m <sup>2</sup> Cancer ORL [Diffuseur]		
<i>Cycles de 21 jours</i>		
Cétuximab	250 mg/m <sup>2</sup>	J1, J8, J15
Carboplatine	AUC 5	J1
Fluorouracile Diffuseur 72h	3000 mg/m <sup>2</sup>	J2
Fluorouracile	1000 mg/m <sup>2</sup>	J1

<b>V027 C2 et suivantes</b>		
P.F+Cétuximab 250mg/m <sup>2</sup> Cancer ORL		
<i>Cycles de 21 jours</i>		
Cétuximab	250 mg/m <sup>2</sup>	J1, J8, J15
Carboplatine	AUC 5	J1
Fluorouracile	1000 mg/m <sup>2</sup>	J1 à J4

<b>V029-Cycle 1</b>		
C.F + ERBITUX 400 mg/m <sup>2</sup> à J1 / Cancer ORL [Diffuseur]		
<i>Cycles de 21 jours</i>		
Cétuximab	250 mg/m <sup>2</sup>	J8, J15
Cétuximab	400 mg/m <sup>2</sup>	J1
Cisplatine	100 mg/m <sup>2</sup>	J1
Fluorouracile Diffuseur 72h	3000 mg/m <sup>2</sup>	J2
Fluorouracile	1000/m <sup>2</sup>	J1

<b>V029-Cycle 1</b>		
C.F + ERBITUX 400 mg/m <sup>2</sup> à J1 / Cancer ORL		
<i>Cycles de 21 jours</i>		
Cétuximab	250 mg/m <sup>2</sup>	J8, J15
Cétuximab	400 mg/m <sup>2</sup>	J1
Cisplatine	100 mg/m <sup>2</sup>	J1
Fluorouracile	1000/m <sup>2</sup>	J1 à J4

<b>V029-C2 et suivantes</b>		
C.F + ERBITUX 250 mg/m <sup>2</sup> / Cancer ORL [Diffuseur]		
<i>Cycles de 21 jours</i>		
Cétuximab	250 mg/m <sup>2</sup>	J1, J8, J15
Cisplatine	100 mg/m <sup>2</sup>	J1
Fluorouracile Diffuseur 72h	3000 mg/m <sup>2</sup>	J2
Fluorouracile	1000 mg/m <sup>2</sup>	J1

<b>V029-C2 et suivantes</b>		
C.F + ERBITUX 250 mg/m <sup>2</sup> / Cancer ORL		
<i>Cycles de 21 jours</i>		
Cétuximab	250 mg/m <sup>2</sup>	J1, J8, J15
Cisplatine	100 mg/m <sup>2</sup>	J1
Fluorouracile	1000 mg/m <sup>2</sup>	J1 à J4

<b>V031</b>		
RT + CISPLATINE hebdomadaire Cancers ORL évolués		
<i>Cycles de 7 jours</i>		
Cisplatine	40 mg/m <sup>2</sup>	J1



<b>V032</b>		
ERBITUX SEUL Cancers ORL métastatiques (après C.F ou P.F)		
<i>Cycles de 7 jours</i>		
Cétuximab	250 mg/m <sup>2</sup>	J1

<b>V034</b>		
DOCETAXEL		
<i>Cycles de 21 jours</i>		
Docétaxel	75 mg/m <sup>2</sup>	J1

<b>V035</b>		
ERBITUX SEUL Cancers ORL récidivant / métastatiques		
<i>Cycles de 7 jours</i>		
Cétuximab	250 mg/m <sup>2</sup>	J1

<b>V036</b>		
CARBOPLATINE - PACLITAXEL / UCNT		
<i>Cycles de 21 jours</i>		
Carboplatine	AUC 5	J1
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup>	J1

<b>V037</b>		
CISPLATINE - ETOPOSIDE / Carcinome neuro-endocrine / O.R.L		
<i>Cycles de 21 jours</i>		
Cisplatine	80 mg/m <sup>2</sup>	J1
Etoposide	120 mg/m <sup>2</sup>	J1, J2, J3

<b>V038</b>		
CARBOPLATINE - ETOPOSIDE / Carcinome neuro-endocrine / O.R.L		
<i>Cycles de 21 jours</i>		
Carboplatine	AUC 5	J1
Etoposide	120 mg/m <sup>2</sup>	J1 à J3

<b>V039</b>		
ERBITUX / 2 semaines - Après CF/PF		
<i>Cycles de 14 jours</i>		
Cétuximab	500 mg/m <sup>2</sup>	J1

<b>V041-Cycle 1</b>		
PACLITAXEL - CETUXIMAB 400 mg/m <sup>2</sup> / Cycle 1 uniquement		
<i>Cycles de 1 jour</i>		
Paclitaxel	80 mg/m <sup>2</sup>	J1
Cétuximab	400 mg/m <sup>2</sup>	J1

<b>V041-C2 et suivantes</b>		
PACLITAXEL - CETUXIMAB 250 mg/m <sup>2</sup> / Cycle 2 et suivantes		
<i>Cycles de 21 jours</i>		
Paclitaxel	80 mg/m <sup>2</sup>	J1
Cétuximab	250 mg/m <sup>2</sup>	J1

<b>V042-Cycle 1</b>		
T P Ex 400 mg/m <sup>2</sup> à J1 / Cycle 1 uniquement		
<i>Cycles de 21 jours</i>		
Cétuximab	250 mg/m <sup>2</sup>	J8, J15
Cétuximab	400 mg/m <sup>2</sup>	J1
Docétaxel	75 mg/m <sup>2</sup>	J1
Cisplatine	75 mg/m <sup>2</sup>	J1

<b>V042-C2 et suivantes</b>		
T P Ex 250mg/m <sup>2</sup> / Cycle 2 et suivantes		
<i>Cycles de 21 jours</i>		
Cétuximab	250 mg/m <sup>2</sup>	J1, J8, J15
Docétaxel	75 mg/m <sup>2</sup>	J1
Cisplatine	75 mg/m <sup>2</sup>	J1

Annexe 3 : Tableaux de calcul des doses standardisées complétés pour chaque molécule

○ CÉTUXIMAB

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q
<b>STANDARDISATION DES DOSES DE CETUXIMAB</b>																
1																
2	Molécule	Cetuximab														
3	Concentration	5 mg/mL														
4																
5																
6																
7	CETUXIMAB	DOSAGE (mg/m <sup>2</sup> )	TYPE I (1,4 m <sup>2</sup> )			TYPE II (1,6 m <sup>2</sup> )			TYPE III (1,8 m <sup>2</sup> )			TYPE IV (2 m <sup>2</sup> )				
8			DOSE CALCULEE	DOSE RETENUE	% D'ECART	DOSE CALCULEE	DOSE RETENUE	% D'ECART	DOSE CALCULEE	DOSE RETENUE	% D'ECART	DOSE CALCULEE	DOSE RETENUE	% D'ECART		
9			350	350	1,49 m <sup>2</sup>	400	400	1,49 m <sup>2</sup>	450	450	1,69 m <sup>2</sup>	500	500	1,89 m <sup>2</sup>		
10		250	70	-6,04	80	80	7,38	-5,33	90	90	6,51	100	100	5,82		
11		400	560	-6,04	640	640	7,38	-5,33	710	710	5,03	800	800	5,82		
12	500	700	-4,70	800	800	7,38	-5,33	900	900	6,51	1000	1000	5,82			
13																
14																

○ 5-FLUOROURACILE

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	
<b>STANDARDISATION DES DOSES DE 5-FLUOROURACILE</b>																	
1																	
2																	
3	Molécule	5-Fluorouracile															
4	Concentration	50 mg/mL															
5																	
6																	
7	5-FLUOROURACILE (poches)	DOSAGE (mg/m <sup>2</sup> )	TYPE I (1,4 m <sup>2</sup> )			TYPE II (1,6 m <sup>2</sup> )			TYPE III (1,8 m <sup>2</sup> )			TYPE IV (2 m <sup>2</sup> )					
8			DOSE CALCULEE	DOSE RETENUE	% D'ECART	DOSE CALCULEE	DOSE RETENUE	% D'ECART	DOSE CALCULEE	DOSE RETENUE	% D'ECART	DOSE CALCULEE	DOSE RETENUE	% D'ECART			
9		450	630	-3,06	720	700	4,40	-7,96	810	800	5,19	900	900	5,82			
10		750	1050	-6,04	1200	1200	7,38	-5,33	1350	1350	6,51	1500	1500	5,82			
11		1000	1400	-6,04	1600	1600	7,38	-5,33	1800	1800	6,51	2000	2000	5,82			
12																	
13																	
14																	
15																	
16	Diffuseur																
17	FLUOROURACILE (diffuseurs)	DOSAGE (mg/m <sup>2</sup> )	TYPE I (1,4 m <sup>2</sup> )			TYPE II (1,6 m <sup>2</sup> )			TYPE III (1,8 m <sup>2</sup> )			TYPE IV (2 m <sup>2</sup> )					
18			DOSE CALCULEE	DOSE RETENUE	% D'ECART	DOSE CALCULEE	DOSE RETENUE	% D'ECART	DOSE CALCULEE	DOSE RETENUE	% D'ECART	DOSE CALCULEE	DOSE RETENUE	% D'ECART			
19		3000	4200	-6,04	4800	4800	7,38	-5,33	5400	5400	6,51	6000	6000	5,82			
20																	
21																	

○ CISPLATINE

		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q
1	<b>STANDARDISATION DES DOSES DE CISPLATINE</b>																	
2																		
3	Molécule	Cisplatine																
4	Concentration	1 mg/mL																
5																		
6																		
7	DOSAGE (mg/m <sup>2</sup> )	TYPE I (1.4 m <sup>2</sup> )			TYPE II (1.6 m <sup>2</sup> )			TYPE III (1.8 m <sup>2</sup> )			TYPE IV (2 m <sup>2</sup> )							
8	% D'ECART	DOSE CALCULEE		DOSE RETENUE		DOSE CALCULEE		DOSE RETENUE		DOSE CALCULEE		DOSE RETENUE		DOSE CALCULEE		DOSE RETENUE		% D'ECART
9		56		56		64		64		72		72		80		80		1.89 m <sup>2</sup>
10	Dose (mg)	56		56		64		64		72		72		80		80		5.82
11	Volume (mL)	105		105		120		120		135		135		150		150		5.82
12	Dose (mg)	112		112		128		128		144		144		160		160		5.82
13	Volume (mL)	112		112		128		128		144		144		160		160		5.82
14	Dose (mg)	140		142		160		160		180		180		200		200		5.82
15	Volume (mL)	140		142		160		160		180		180		200		200		5.82
16																		
17																		

○ PACLITAXEL

		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q
1	<b>STANDARDISATION DES DOSES DE PACLITAXEL</b>																	
2																		
3	Molécule	Paclitaxel																
4	Concentration	6 mg/mL																
5																		
6																		
7	DOSAGE (mg/m <sup>2</sup> )	TYPE I (1.4 m <sup>2</sup> )			TYPE II (1.6 m <sup>2</sup> )			TYPE III (1.8 m <sup>2</sup> )			TYPE IV (2 m <sup>2</sup> )							
8	% D'ECART	DOSE CALCULEE		DOSE RETENUE		DOSE CALCULEE		DOSE RETENUE		DOSE CALCULEE		DOSE RETENUE		DOSE CALCULEE		DOSE RETENUE		% D'ECART
9		112		114		128		126		144		144		160		162		1.89 m <sup>2</sup>
10	Dose (mg)	112		114		128		126		144		144		160		162		7.14
11	Volume (mL)	18.7		19		21.3		21		24		24		27		27		5.22
12	Dose (mg)	245		246		280		276		315		312		348		348		5.22
13	Volume (mL)	40.8		41		46.7		46		52.5		52		58.3		58		5.22
14																		
15																		
16																		
17																		

○ DOCÉTAXEL

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q
1	<b>STANDARDISATION DES DOSES DE DOCÉTAXEL</b>																
2																	
3	Molécule	Docetaxel															
4	Concentration	20 mg/mL															
5																	
6																	
7	DOCÉTAXEL	DOSAGE (mg/m <sup>2</sup> )	TYPE I (1,4 m <sup>2</sup> )			TYPE II (1,6 m <sup>2</sup> )			TYPE III (1,8 m <sup>2</sup> )			TYPE IV (2 m <sup>2</sup> )					
8			DOSE CALCULÉE	DOSE RETENUE	% D'ECART	DOSE CALCULÉE	DOSE RETENUE	% D'ECART	DOSE CALCULÉE	DOSE RETENUE	% D'ECART	DOSE CALCULÉE	DOSE RETENUE	% D'ECART			
9		105	104	1,49 m <sup>2</sup>	120	120	1,49 m <sup>2</sup>	135	132	1,69 m <sup>2</sup>	150	148	1,89 m <sup>2</sup>				
10		5,25	5,2	-6,94	6	6	-5,33	6,75	6,6	4,14	7,5	7,4	4,41				
		Dose (mg)	104	120	1,49 m <sup>2</sup>	120	120	1,49 m <sup>2</sup>	132	132	1,69 m <sup>2</sup>	148	148	1,89 m <sup>2</sup>			
		Volume (mL)	5,2	6	-6,94	6	6	-5,33	6,6	6,6	4,14	7,4	7,4	4,41			

○ MÉTHOTREXATE

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q
1	<b>STANDARDISATION DES DOSES DE METHOTREXATE</b>																
2																	
3	Molécule	Methotrexate															
4	Concentration	25 mg/mL															
5																	
6																	
7	METHOTREXATE	DOSAGE (mg/m <sup>2</sup> )	TYPE I (1,4 m <sup>2</sup> )			TYPE II (1,6 m <sup>2</sup> )			TYPE III (1,8 m <sup>2</sup> )			TYPE IV (2 m <sup>2</sup> )					
8			DOSE CALCULÉE	DOSE RETENUE	% D'ECART	DOSE CALCULÉE	DOSE RETENUE	% D'ECART	DOSE CALCULÉE	DOSE RETENUE	% D'ECART	DOSE CALCULÉE	DOSE RETENUE	% D'ECART			
9		56	55	1,49 m <sup>2</sup>	64	65	1,49 m <sup>2</sup>	72	70	1,69 m <sup>2</sup>	80	80	1,89 m <sup>2</sup>				
10		2,24	2,2	-7,72	2,56	2,6	-3,85	2,88	2,8	3,55	3,2	3,2	5,82				
		Dose (mg)	55	64	1,49 m <sup>2</sup>	65	65	1,49 m <sup>2</sup>	70	70	1,69 m <sup>2</sup>	80	80	1,89 m <sup>2</sup>			
		Volume (mL)	2,2	2,56	-7,72	2,6	2,6	-3,85	2,8	2,8	3,55	3,2	3,2	5,82			

○ VINORELBINE

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q		
1	<b>STANDARDISATION DES DOSES DE VINORELBINE</b>																		
2																			
3	Molécule	Vinorelbine																	
4	Concentration	10 mg/mL																	
5																			
6																			
7	VINORELBINE	DOSAGE (mg/m <sup>2</sup> )			TYPE I (1,4 m <sup>2</sup> )		TYPE II (1,6 m <sup>2</sup> )		TYPE III (1,8 m <sup>2</sup> )		TYPE IV (2 m <sup>2</sup> )								
8			DOSE CALCULEE	DOSE RETENUE	% D'ECART	DOSE CALCULEE	DOSE RETENUE	% D'ECART	DOSE CALCULEE	DOSE RETENUE	% D'ECART	DOSE CALCULEE	DOSE RETENUE	% D'ECART	DOSE CALCULEE	DOSE RETENUE	% D'ECART		
9			35	36	1,49 m <sup>2</sup>	40	40	1,49 m <sup>2</sup>	44	44	1,69 m <sup>2</sup>	45	44	1,69 m <sup>2</sup>	50	50	1,89 m <sup>2</sup>	50	50
10			Dose (mg)	3,5	3,6	-3,36	4	4	7,38	-5,33	4,4	4,5	4,4	4,14	5	5	-6,88	5	5
			Volume (mL)																


○ ÉTOPOSIDÉ

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q		
1	<b>STANDARDISATION DES DOSES D'ÉTOPOSIDÉ</b>																		
2																			
3	Molécule	Etoposide																	
4	Concentration	20 mg/mL																	
5																			
6																			
7	ÉTOPOSIDÉ	DOSAGE (mg/m <sup>2</sup> )			TYPE I (1,4 m <sup>2</sup> )		TYPE II (1,6 m <sup>2</sup> )		TYPE III (1,8 m <sup>2</sup> )		TYPE IV (2 m <sup>2</sup> )								
8			DOSE CALCULEE	DOSE RETENUE	% D'ECART	DOSE CALCULEE	DOSE RETENUE	% D'ECART	DOSE CALCULEE	DOSE RETENUE	% D'ECART	DOSE CALCULEE	DOSE RETENUE	% D'ECART	DOSE CALCULEE	DOSE RETENUE	% D'ECART		
9			168	168	1,49 m <sup>2</sup>	192	192	1,49 m <sup>2</sup>	220	220	1,69 m <sup>2</sup>	216	220	1,69 m <sup>2</sup>	240	240	1,89 m <sup>2</sup>	240	240
10			Dose (mg)	8,4	8,4	-6,04	9,6	9,6	7,38	-5,33	8,48	10,8	11	8,48	12	12	-3,00	12	12
			Volume (mL)																

Annexe 4 : Fiche de réattribution

<b>FICHE DE REATTRIBUTION D'UNE PREPARATION</b>	
<b>DCI :</b>	
<b>DOSE :</b>	<b>DATE DE PREPARATION :</b> ___/___/___ à ___ h___
	<b>DATE DE PEREMPTION :</b> ___/___/___ à ___ h___
<b>VOLUME :</b>	<b>CONDITIONS DE CONSERVATIONS RESPECTEES ?</b>
	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
<b><u>PREPARATION INITIALE :</u></b>	
<i>DATE PREVUE D'ADMINISTRATION :</i> ___/___/___	
NOM :	
PRENOM :	
IPP :	
N° D'ORDONNANCIER :	
<b><u>REATTRIBUTION DE LA PREPARATION A :</u></b>	
<i>DATE PREVUE D'ADMINISTRATION :</i> ___/___/___	
NOM :	
PRENOM :	
IPP :	
N° D'ORDONNANCIER :	
<b><u>SUIVI DE REATTRIBUTION</u></b>	
Préparateur chargé de la réattribution :	Signature :
Dossier de lot complet <input type="checkbox"/>	

## Annexe 5 : Procédure de réattribution

	PR9 - PROCEDURE DE REATTRIBUTION DES POCHES A DOSES STANDARDISEES	/PR/ ... /V001
<u>Rédaction</u> : Courtial Julie Date : 16/08/16 Visa :	<u>Vérification</u> : Feutry Frédéric Date : 19/08/16 Visa :	<u>Approbation</u> : Delbey Stéphanie Date Visa : 22/08/16

### I. OBJET

Un système de réattribution des préparations de chimiothérapie non administrées a été mis en place. La réattribution correspond à la dispensation à un patient (patient B) d'une préparation déjà préparée, destinée originellement à un autre patient (patient A) mais n'ayant pas pu lui être administrée.

Remarque : En cas de décalage de cure, une préparation peut être réattribuée au patient auquel elle était originellement destinée (patient A = patient B). Dans ce cas, seul le numéro d'ordonnancier sera modifié.


### II. DOMAINE D'APPLICATION

Pharmaciens, internes en pharmacie, assistants généralistes, préparateurs.  
Cancérologie des voies aérodigestives supérieures uniquement.

### III. PROCEDURE

#### 1) Retour de chimiothérapies / définition d'une préparation réattribuable

Lors du retour d'une préparation de chimiothérapie à dose standardisée (destinée à un patient A), l'interne ou le pharmacien du secteur de **libération** détermine si la préparation est réattribuable ou non à l'aide de l'arbre décisionnel (Figure 1).

	PR9 - PROCEDURE DE REATTRIBUTION DES POCHES A DOSES STANDARDISEES	/PR/ ... /V001
Rédaction : Courtial Julie Date : 16/08/16 Visa :	Vérification : Feutry Frédéric Date : 19/08/16 Visa :	Approbation : Delbey Stéphanie Date Visa : 22/08/16

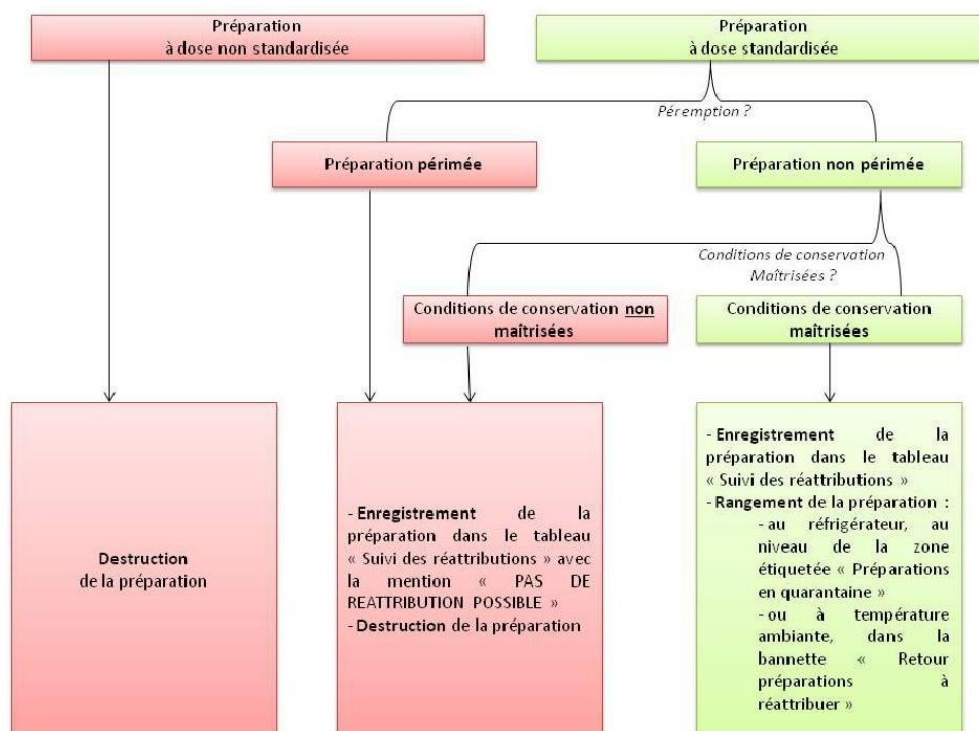


Figure 1 : Définition d'une préparation réattribuable

Chemin d'accès au fichier EXCEL® :


G:\CPO\STATISTIQUES\SUIVI DES REATTRIBUTIONS.xlsx

Une capture d'écran du fichier Excel® à compléter est disponible en annexe.

## 2) Réattribution des préparations

- Le pharmacien ou l'interne responsable de la **validation** consulte le tableau Excel® "Suivi des réattributions" afin de prendre connaissance des préparations en attente de réattribution. Il recherche les prescriptions correspondant aux préparations en attente de réattribution, et avertit le pharmacien ou l'interne responsable de la **libération** lorsqu'il remarque une possibilité de réattribution.
- Le pharmacien ou l'interne responsable de la **libération**, prend la préparation concernée, contrôle la stabilité des produits vis à vis de la date et de la durée



	PR9 - PROCEDURE DE REATTRIBUTION DES POCHES A DOSES STANDARDISEES	/PR/ ... /V001
<u>Rédaction</u> : Courtial Julie Date : 16/08/16 Visa :	<u>Vérification</u> : Feutry Frédéric Date : 19/08/16 Visa :	<u>Approbation</u> : Delbey Stéphanie Date Visa : 22/08/16

d'administration de la préparation réattribuée. Il remplit les trois premières sections de la fiche «DE13 Fiche de réattribution» (G:\CPO\PROCEDURES\DE13-FICHE DE REATTRIBUTION.docx) (à l'exception du nouveau numéro d'ordonnancier), et l'amène avec une planche d'étiquettes vierges et la préparation à réattribuer au pharmacien ou interne responsable de la **validation** qui contrôle les données inscrites sur la fiche.


- Le pharmacien ou l'interne responsable de la **validation** valide la prescription concernée par la réattribution, il prévient l'unité de préparation de ne pas mettre en préparation la préparation (puisque celle-ci va être réattribuée). Il procède virtuellement à la préparation sur CHIMIO® (double clic sur la ligne pour passage à l'état "en cours de préparation") et modifie la date et l'heure de préparation sur la fiche de fabrication, afin qu'elles correspondent à la date et à l'heure réelles de préparation. Il imprime cette fiche de fabrication avec les étiquettes correspondant au patient B avec la bonne date de préparation, puis il complète la fiche «DE13 fiche de réattribution» avec le nouveau numéro d'ordonnancier.

- Le pharmacien ou l'interne responsable de la **libération** agrafe les fiches de fabrication et de réattribution ensemble, les transmet avec la préparation en CPO pour la réattribution, en veillant à n'envoyer qu'une réattribution à la fois en CPO. Il inscrit l'IPP du patient B et le nouveau numéro d'ordonnancier de la préparation réattribuée dans le tableau Excel® « suivi des réattributions ».

- En CPO, un **préparateur** s'identifie sur la fiche «DE13 fiche de réattribution». Il ré-étiquette ensuite la préparation avec les nouvelles étiquettes et la ré-emballe avec l'emballage primaire et un nouvel emballage secondaire. (En cas d'emballage primaire opaque (Opabag), il étiquette la préparation et l'Opabag : les deux étiquettes de la fiche de fabrication doivent donc être utilisées.) Puis le **préparateur** fait passer la préparation réattribuée du statut « En cours de préparation » au statut « Préparé » dans CHIMIO®.

### **Libération des préparations**

-Le pharmacien ou l'interne responsable de la **libération** réalise le contrôle habituel de la préparation. Pour les préparations dotées d'un Opabag, il vérifie l'étiquetage de la préparation et de l'Opabag (les deux étiquettes de la fiche de fabrication doivent être

	PR9 - PROCEDURE DE REATTRIBUTION DES POCHES A DOSES STANDARDISEES	/PR/ ... /V001
<u>Rédaction</u> : Courtial Julie Date : 16/08/16 Visa :	<u>Vérification</u> : Feutry Frédéric Date : 19/08/16 Visa :	<u>Approbation</u> : Delbey Stéphanie Date Visa : 22/08/16


utilisées). Sur la fiche de réattribution doivent figurer l'identité et la signature de la personne qui a réalisé la réattribution, avec le numéro d'ordonnancier de la préparation réattribuée.

- Avant la libération informatique de la préparation réattribuée (passage à l'état "dispensé" sur CHIMIO®), il fait valider la réattribution par le pharmacien ou l'interne responsable de la **validation**.

### **Suivi des stocks des préparations réattribuables**

-Chaque soir, le pharmacien ou l'interne responsable de la **libération** contrôle l'adéquation entre les préparations réattribuables disponibles réellement (réfrigérateur et température ambiante) et les données du tableau "Suivi des réattributions".

-Les dates maximales de réattributions indiquées dans le tableau sont vérifiées et les préparations ayant dépassé ces dates sont détruites.

	PR9 - PROCEDURE DE REATTRIBUTION DES POCHES A DOSES STANDARDISEES	/PR/ ... /V001
<u>Rédaction</u> : Courtial Julie Date : 16/08/16 Visa :	<u>Vérification</u> : Feutry Frédéric Date : 19/08/16 Visa :	<u>Approbation</u> : Delbey Stéphanie Date Visa : 22/08/16

**Annexe : Tableau "Suivi des réattributions"**

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1							Préparation à réattribuer			Réattribution	
2	DCI Produit	Dose (en mg)	Date de préparation	Date de péremption	Réattribution possible jusqu'au		IPP	n° ordonnancier		IPP	n° ordonnancier
3											
4											
5											
6											
7											
8											
9											
10											
11											
12											
13											



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : ...COURTIAL... JOURÉ.....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 07 | 10 | 2016 à 16.h.00. Amphithéâtre ou salle : ...CURIE.....  
jour      mois      année

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : ...DELORE.....

Prénom : ...SILPHANE.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 25.08.2016

Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : ...DECRHIM.....

Prénom : ...SÉBASTIEN.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date :

Signature:

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen  
  
D. CUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

**Nom : Courtial**  
**Prénom : Julie**

**Titre de la thèse : Standardisation de doses de chimiothérapie anticancéreuse en oncologie des voies aérodigestives supérieures au Centre Oscar Lambret**

**Mots-clés :** Cancer, voies aérodigestives supérieures, chimiothérapie anticancéreuse, standardisation des doses, prescription anticipée

---

**Résumé :**

**Introduction :** En 2012, l'Institut National du Cancer (INCa) estimait à 14 638 le nombre de nouveaux cas de cancers des Voies AéroDigestives Supérieures (VADS) en France métropolitaine. Au Centre Oscar Lambret, en 2015, 281 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie anticancéreuse dans cette indication, soit une augmentation de 33,3 % par rapport à l'année 2013. Cet accroissement de la production s'inscrit dans un accroissement global, dans tous les départements, à l'origine de contraintes organisationnelles pour la pharmacie, ainsi que d'un temps d'attente accru pour les patients ambulatoires. Pour optimiser la gestion de ces difficultés, une standardisation des doses de chimiothérapie anticancéreuse a été mise en place, au sein du service de cancérologie des VADS, afin de permettre la réattribution des préparations non administrées à d'autres patients, et ainsi de favoriser la prescription et la réalisation anticipées des préparations.

**Matériel et méthode :** Pour chaque dosage (posologie protocolaire) de chaque molécule, des doses standardisées ont été attribuées à des intervalles de surfaces corporelles. Les critères de choix de ces doses standardisées sont : l'écart maximal entre doses standardisées et doses calculées selon la surface corporelle (défini par les médecins) et l'adéquation du volume à prélever lors de la préparation avec le pas des seringues utilisées.

**Résultats :** Toutes les molécules utilisées en cancérologie des VADS ont été traitées, à l'exception du carboplatine.

**Discussion :** L'impact de la standardisation des doses associée à la prescription anticipée est actuellement en cours d'évaluation, par l'évaluation des pertes constituées par les préparations non administrées et non réattribuées, de la satisfaction des personnels impliqués, et du temps d'attente des patients.

**Conclusion :** Il est aujourd'hui envisagé d'étendre la standardisation des doses à d'autres départements, d'acquérir le module « doses standardisées » du logiciel CHIMIO<sup>®</sup>, voire de réaliser à l'avance des préparations hospitalières.