

MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE
PHARMACIE HOSPITALIERE

Soutenu publiquement le 06/07/2022 Par
Mlle Benabderrahmane Nesrine

Conformément aux dispositions réglementaires en vigueur tient lieu de

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

AMELIORATION DES PRATIQUES DE PRESCRIPTION ET
D'ADMINISTRATION DU MESNA DANS UN CENTRE DE LUTTE CONTRE LE
CANCER

Membres du jury :

Président : **Monsieur le Professeur ODOU Pascal**
Pharmacien, Praticien hospitalier, Centre Hospitalier
Universitaire de Lille
Professeur des Universités, Université de Lille

Directeur de
thèse : **Monsieur le Docteur FEUTRY Frédéric**
Praticien spécialiste des CLCC, Centre Oscar Lambret

Assesseurs : **Monsieur le Docteur MARCON Frédéric**
Pharmacien, Maitre de conférences des universités,
Praticien hospitalier, Université Jules Verne d'Amiens
Madame Le Docteur VASSEUR Michèle
Pharmacien, Praticien Hospitalier, Pharmacien
responsable UPCC, Pharmacie Centrale CHU de
Lille

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
Audrey Hennebelle	Cyrille Porta	Delphine Allorge
Assistante de direction	Responsable des Services	Doyen

Université de Lille

Président

Régis BORDET

Premier Vice-président

Etienne PEYRAT

Vice-présidente Formation

Christel BEAUCOURT

Vice-président Recherche

Olivier COLOT

Vice-présidente Réseaux internationaux et européens

Kathleen O'CONNOR

Vice-président Ressources humaines

Jérôme FONCEL

Directrice Générale des Services

Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen

Dominique LACROIX

Premier Vice-Doyen

Guillaume PENEL

Vice-Doyen Recherche

Éric BOULANGER

Vice-Doyen Finances et Patrimoine

Damien CUNY

Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires Sébastien D'HARANCY

Vice-Doyen RH, SI et Qualité

Hervé HUBERT

Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie

Caroline LANIER

Vice-Doyen Territoires-Partenariats

Thomas MORGENROTH

Vice-Doyenne Vie de Campus

Claire PINÇON

Vice-Doyen International et Communication

Vincent SOBANSKI

Vice-Doyen étudiant

Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen

Delphine ALLORGE

Premier Assesseur et Assesseur en charge des études

Benjamin BERTIN

Assesseur aux Ressources et Personnels

Stéphanie DELBAERE

Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement

Anne GARAT

Assesseur à la Vie de la Faculté

Emmanuelle LIPKA

Responsable des Services

Cyrille PORTA

Représentant étudiant

Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie – Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80

Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique – RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique – RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie – Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86

M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie – Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie – Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie – Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
------	-----	--------	------------------------	-------------

M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie – Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique – RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique – RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86

M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87

M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie – Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87

M.	SAIED	Tarak	Biophysique – RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour



Faculté de Pharmacie 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.**

Table des matières

I.	Introduction	24
II.	Contexte	26
A.	Les oxazaphosphorines	26
1.	Classe et mécanisme d'action	26
2.	Effets Indésirables	31
3.	Indications	31
B.	Le Mesna	32
1.	Mécanisme d'action	32
2.	Efficacité et toxicité du Mesna	34
3.	Schémas posologiques validés	35
4.	Discussion	42
III.	Partie Pratique	47
A.	Évaluation des pratiques professionnelles	47
1.	Matériels et Méthodes	47
2.	Résultats	49
3.	Discussion / Conclusion	58
B.	Standardisation des protocoles intégrant du Mesna et des OP	62
1.	Matériels et méthodes	62
2.	Résultats	62
3.	Discussion / Conclusion	64
C.	Informatisation d'une ordonnance automatisée permettant le switch IV → Per Os du Mesna en cas de départ anticipé du patient	66
1.	Matériels et Méthodes	66
2.	Résultats	66
3.	Discussion / Conclusion	68
IV.	Conclusion générale	69
V.	Annexes	73

Remerciements

A Monsieur le Professeur Pascal Odou, qui m'a fait l'honneur de présider cette thèse. Qu'il soit assuré de ma parfaite gratitude et de mon profond respect.

Au Docteur Frédéric Marcon, j'adresse mes remerciements pour sa disponibilité pour l'examen de mon travail de thèse.

Je tiens à remercier Monsieur le docteur Feutry Frédéric qui m'a encadré tout au long de cette thèse. Qu'il soit chaleureusement remercié pour son assistance, sa disponibilité sans réserve, ses conseils et orientations prodigués.

Je tiens également à remercier tous les membres du service de la Pharmacie du centre Oscar Lambret qui m'ont chaleureusement admis dans leur équipe, qui ont été d'une grande disponibilité pour répondre aux nombreuses questions et observations formulées pendant la durée de mes stages d'internat.

Enfin mes remerciements vont aux membres de ma famille qui m'ont soutenue de manière effective durant mes études et mon parcours professionnel.

Liste des abréviations

OP : Oxazaphosphorine

CNHIM : Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament

ASCO: American Society of Clinical Oncology

RCP : Résumé des Caractéristiques des Produits

COL : Centre Oscar Lambret

CT : Chimiothérapie

CYCLO: Cyclophosphamide

IFO: Ifosfamide

PO: Per Os

IV : Intraveineux

T1/2 : Temps de demi-vie

Tmax : Temps d'atteinte de la concentration maximale

DT : Dose totale

T : Temps

PERF : Perfusion

NBR : Nombre

D : Dose

EPP : Évaluation des pratiques professionnelles

EI : Effets indésirables

BU : bandelette urinaire

Liste des figures

Figure 1 : Pharmacocinétique du cyclophosphamide montrant les métabolites actifs responsables d'effets thérapeutiques et toxiques. Sont entourés en rouge les métabolites toxiques et en vert les métabolites actifs (3)	28
Figure 2 : Pharmacocinétique de l'ifosfamide montrant les métabolites actifs responsables d'effets thérapeutiques et toxiques. Sont entourés en rouge les métabolites toxiques et en vert les métabolites actifs (4)	30
Figure 3 : Représentation de la formule chimique de l'acroléine.....	31
Figure 4 : Représentation de la formule chimique du Mesna	32
Figure 5 : Interaction entre Mesna et Acroléine en formant un produit de formation atoxique inactivé (9).....	33
Figure 6 : Répartition des protocoles contenant des OP au sein du centre Oscar Lambret	49
Figure 7 : Taux de conformité des protocoles incluant de l'ifosfamide et du Mesna .	50
Figure 8 : pourcentages de conformités et non conformités des protocoles de l'ifosfamide en pédiatrie	50
Figure 9 : Pourcentage de conformités et non conformités des protocoles de l'ifosfamide chez l'adulte.....	51
Figure 10 : Répartition des protocoles conformes d'ifosfamide du COL par rapport au protocoles validés	51
Figure 11 : Protocole existant au Centre Oscar Lambret, contenant de l'ifosfamide et identique au protocole 2 et 13	52
Figure 12 : Protocole existant au Centre Oscar Lambret, contenant de l'ifosfamide et identique au protocole 10 et 13	52
Figure 13 : Exemple de protocole incluant de l'ifosfamide et présentant un non-respect de la dose de Mesna.....	53
Figure 14 : Exemple de protocole incluant de l'ifosfamide et présentant un non-respect du schéma d'administration	53
Figure 15 : Taux de conformité des protocoles incluant le cyclophosphamide et du Mesna.....	54
Figure 16 : Pourcentages de conformités et non conformités des protocoles Cyclo en pédiatrie.....	55

Figure 17 : Pourcentages de conformités et non conformités des protocoles Cyclo chez l'adulte	55
Figure 18 : Répartition des protocoles conformes de Cyclo du COL par rapport au protocoles validés	56
Figure 19 : Exemple de protocole incluant du cyclophosphamide et présentant un non-respect de la dose de Mesna.....	56
Figure 20 : Exemple de protocole incluant du cyclophosphamide et présentant un non-respect du schéma d'administration de Mesna.....	57
Figure 21 : Exemple de protocole incluant du cyclophosphamide et présentant un non-respect de la dose et du schéma d'administration du Mesna.....	57
Figure 22 : Diagramme de synthèse d'une prescription conforme de Mesna.....	63
Figure 23 : Outil permettant le calcul automatique des doses de Mesna nécessaires au relai per os	67

I. Introduction

Le Mesna (spécialité UROMITEXAN®) est une substance active indiquée dans la prévention de la toxicité urinaire des oxazaphosphorines (cyclophosphamide, ifosfamide).

Même si son autorisation de mise sur le marché (AMM) est ancienne (1^{ère} AMM d'UROMITEXAN® datant de 1984), il existe de **réelles incohérences et manques d'informations** entre les préconisations du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), du Dorosz, des sociétés savantes (ASCO, Dossier du CNHIM) et de la littérature actuelle.

Il existe ainsi d'importantes fluctuations entre les **schémas posologiques**, les limites entre hautes doses et doses standards, **les durées et intervalles d'administrations** (perfusion en continu ou non).

De plus ; même s'il existe des protocoles validés associant la prise par voie intraveineuse et voie orale. Le switch d'une forme à l'autre en cas de nécessité de passer à une voie orale alors que le protocole initial ne contenait qu'une forme injectable (sortie anticipée du patient) n'est pas formalisé. Ce relais PO est souvent mal pris en charge et propice à un sur/sous dosage surtout que la forme orale n'est pas forcément adaptée en termes de dose.

Fort de ces constats ; l'objectif de ce travail de thèse a donc consisté en 3 points :

1. **Évaluation des pratiques de prescription** du Mesna en termes de conformité aux protocoles validés et aussi en termes d'homogénéisation au sein du centre
2. **Harmonisation et standardisation des** doses, voies et schémas d'administration du Mesna au vu des résultats de l'EPP
3. **Élaboration d'un outil de prescription informatisé** pour faire le relais hôpital-ville lors de la sortie du patient sous Mesna

II. Contexte

Dans une première partie, un rappel de la pharmacologie des oxazaphosphorines a été réalisé afin de bien comprendre leur mécanisme d'action et surtout les raisons et l'importance de leur toxicité vésicale. Cette description a été indispensable à la compréhension de l'intérêt du Mesna ainsi que l'importance du dosage et des voies d'administration pour son efficacité.

Dans une deuxième partie, une revue des schémas considérés comme conformes (sources opposables et/ou provenant de sociétés savantes) a été réalisée puis décrite avec une mise en forme graphique standardisée afin de faciliter la comparaison des différents schémas. Cette revue servira de prérequis à notre évaluation in situ des Pratiques de Prescription et d'Administration du Mesna.

A. Les oxazaphosphorines

1. Classe et mécanisme d'action

Les oxazaphosphorines sont des agents alkylants de la classe des moutardes azotées qui forment des liaisons covalentes directes avec l'ADN empêchant l'accès des polymérase par encombrement stérique ou conduisant à des coupures simples ou double brin de l'ADN. La multiplication des cassures de l'ADN conduit à l'accumulation de facteurs pro apoptotiques et à la mort cellulaire par apoptose (1).

Les moutardes azotées dérivent du gaz moutarde par le remplacement de l'atome de soufre par un groupement azoté, ces constituants sont très toxiques et instables.

La synthèse des oxazaphosphorines notamment le Cyclophosphamide et Ifosfamide a été faite dans le but d'améliorer la stabilité et réduire la toxicité des autres moutardes azotées. Elles diffèrent chimiquement des moutardes azotées par l'introduction d'une liaison phosphore-azote qui permet d'éviter l'ionisation directe du groupement réactif bis(2-chloroéthyle).

Ce sont des prodrogues qui nécessitent une activation par des cytochromes P450 pour être converties en molécules actives et exercer leur effet alkylant (1).

a) Spécificités du cyclophosphamide

L'activation du Cyclophosphamide (CYCLO) en 4-hydroxycyclophosphamide est catalysée par les isozymes du cytochrome P450 hépatique (CYP) CYP2B6, 2C9 et 3A4 (avec 2A6, 2C8 et 2C19 apportant des contributions mineures). La concurrence avec l'hydroxylation en C-4 du CP est une voie d'oxydation mineure (~ 10 %) qui conduit à la N-déchloroéthylation et à la formation du chloroacétaldéhyde neurotoxique. Le CYP3A4 est principalement responsable de cette oxydation indésirable des chaînes latérales avec une contribution mineure du CYP2B6 (2,3).

Le 4-hydroxycyclophosphamide s'interconvertit rapidement avec son tautomère, l'aldophosphamide, et il est probable que ces deux métabolites diffusent passivement hors des cellules hépatiques, circulent, puis pénètrent passivement dans d'autres cellules. L'aldophosphamide subit une réaction d'élimination spontanée (non enzymatique) pour produire de la moutarde au phosphoramidate (PM) responsable de l'effet thérapeutique et de l'acroléine associée aux effets indésirables et une toxicité pour la vessie (2,3) comme le montre la figure 1.

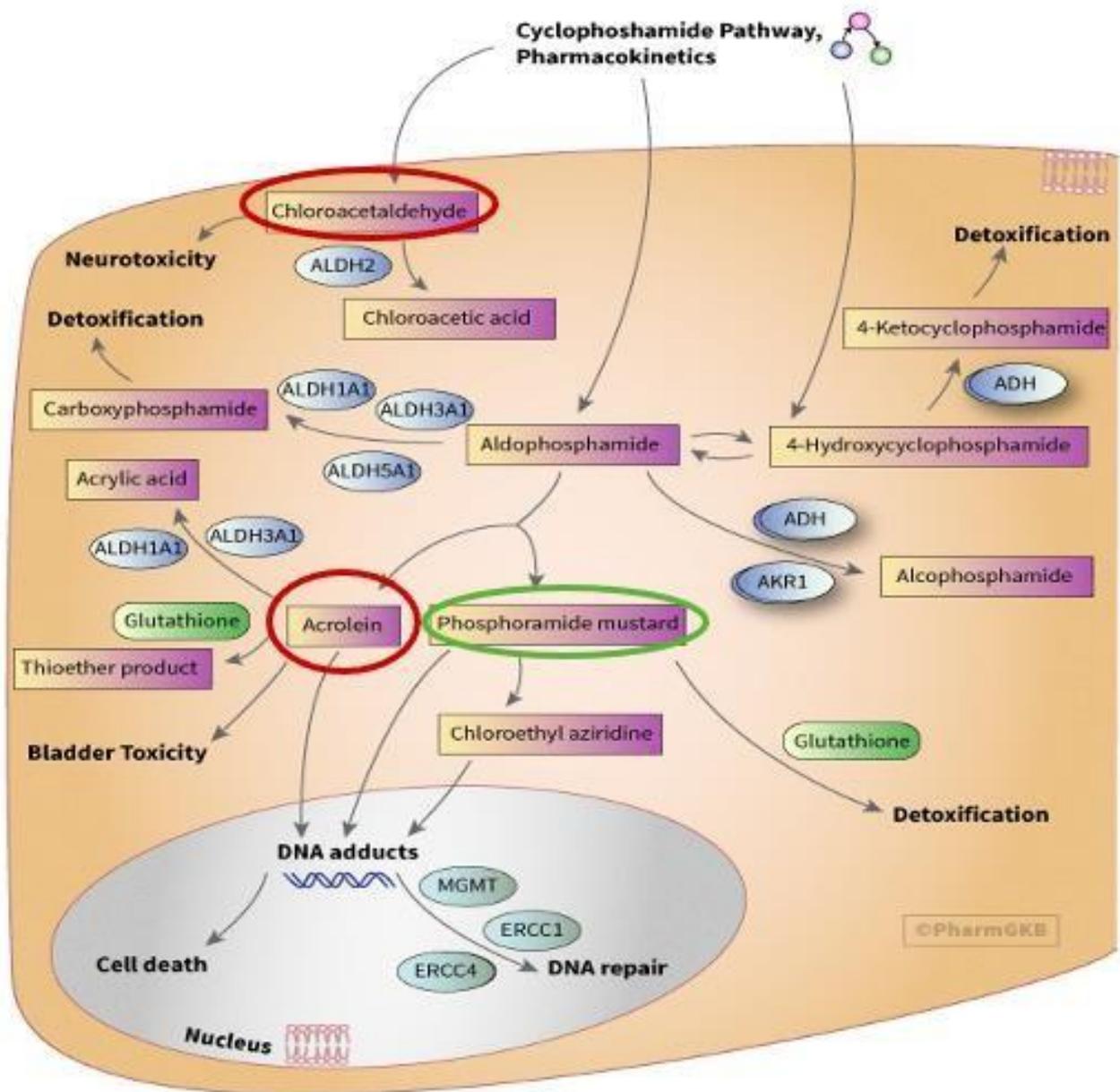


Figure 1 : Pharmacocinétique du cyclophosphamide montrant les métabolites actifs responsables d'effets thérapeutiques et toxiques. Sont entourés en rouge les métabolites toxiques et en vert les métabolites actifs (3)

b) Spécificités de l'ifosfamide

L'activation de l'ifosfamide en 4-hydroxyifosfamide est catalysée par les isoformes hépatiques du cytochrome P450 (CYP) CYP3A4 et 2B6 avec 2A6, 2C8, 2C9 et 2C19 apportant des contributions mineures, le CYP3A4 est principalement responsable de la transformation de l'ifosfamide en produit actif via une auto-induction (4,5).

L'ifosfamide auto induit sa propre biotransformation en activant le récepteur xénobiotique qui médie l'auto-induction par régulation positive de la transcription du CYP3A4. Contrairement au cyclophosphamide et à d'autres médicaments, le métabolisme de l'ifosfamide par le CYP3A4 conduit à des métabolites plus toxiques.

Le 4-hydroxyifosfamide s'interconvertit rapidement avec son tautomère, l'aldoifosfamide.

Ces deux métabolites diffusent passivement hors des cellules hépatiques, circulent, puis pénètrent passivement dans d'autres cellules. L'aldoifosfamide se répartit entre la détoxification médiée par ALDH1A1 en métabolite inactif carboxyifosfamide et une réaction d'élimination spontanée (non enzymatique) pour donner le métabolite thérapeutiquement actif moutarde isophosphoramide (IPM) et l'acroléine associée à la toxicité pour la vessie (4–6) comme le montre la figure 2.

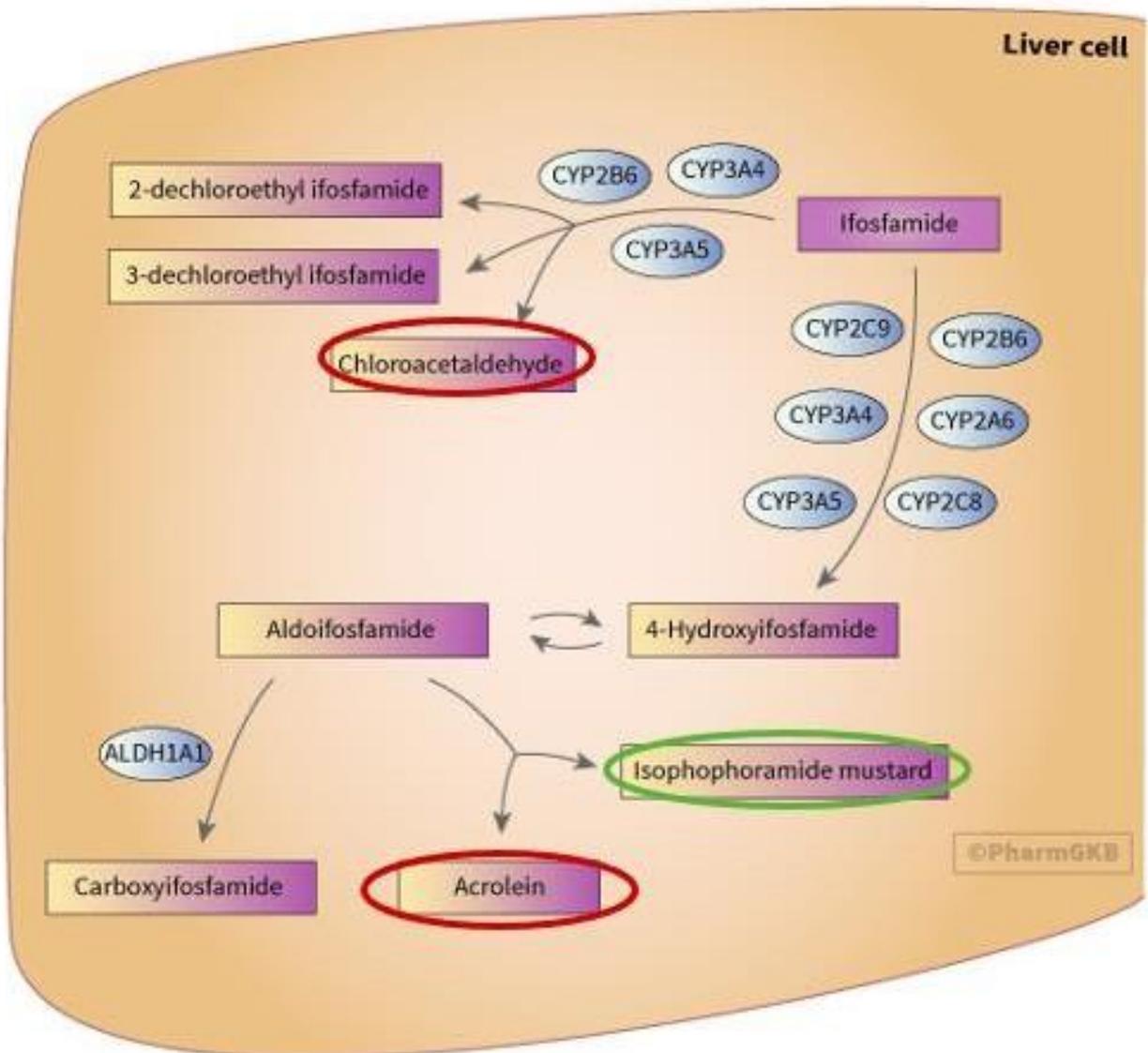
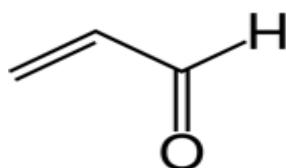


Figure 2 : Pharmacocinétique de l'ifosfamide montrant les métabolites actifs responsables d'effets thérapeutiques et toxiques. Sont entourés en rouge les métabolites toxiques et en vert les métabolites actifs (4)

2. Effets Indésirables

Les OP présentent tous une **neurotoxicité** et une **néphrotoxicité** limitantes liées aux produits de leur métabolisation (figure 1 et 2 pour les métabolites toxiques de l'ifosfamide et du cyclophosphamide).

Concernant la toxicité vésicale et les cystites hémorragiques induites, au cœur de ce travail, le principal métabolite est l'acroléine (molécule chimique en figure 3).



Acroléine

Figure 3 : Représentation de la formule chimique de l'acroléine

Les principaux symptômes cliniques de l'hématurie peuvent être une hématurie simple isolée, mais ils s'y associent le plus souvent une dysurie, une pollakiurie, des impériosités mictionnelles et des douleurs vésicales ou pelviennes (7).

C'est la concentration urinaire de l'acroléine et son temps de contact avec l'urothélium qui sont à l'origine de l'urotoxicité. L'ensemble de l'arbre urinaire peut être atteint, mais la vessie est particulièrement concernée en raison de sa fonction réservoir (7,8).

3. Indications

80% des protocoles incluant le cyclophosphamide et l'ifosfamide au centre Oscar Lambret, sont indiqués en sénologie chez l'adulte et les sarcomes des tissus mous ou osseux chez l'adulte et l'enfant.

B. Le Mesna

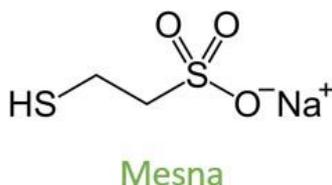


Figure 4 : Représentation de la formule chimique du Mesna

Le Mesna (représentation chimique en figure 4) est un antidote prévenant les effets indésirables urotoxiques (cystites hémorragiques) associés à un traitement chimiothérapeutique du cancer à base d'oxazaphosphorine.

S'il n'y a pas de prise en charge préventive tel que l'administration du Mesna chez les patients sous OP, l'incidence d'apparition des cystites hémorragiques causées par le métabolite urotoxique (acroléine) est de 40 à 60% (9).

Les études pharmacologiques ont démontré que **le Mesna ne possédait aucune activité pharmacodynamique** intrinsèque. **Son mode d'action** repose sur **la stabilisation des métabolites hydroxylés urotoxiques** des oxazaphosphorines et sur la formation de **produits d'addition atoxiques à l'acroléine**, permettant ainsi d'obtenir une détoxification régionale des reins et des voies urinaires (10).

Lors de l'absorption du Mesna qui est sous forme de thiol libre, il est transformé en disulfite de Mesna ou dimesna par oxydation, ce dernier métabolite reste dans le compartiment **intravasculaire** puis est rapidement transporté dans les reins au niveau de l'épithélium des tubules rénaux où il sera réduit à nouveau en un thiol libre.

Le thiol libre réagit chimiquement dans les urines avec les métabolites toxiques des oxazaphosphorines et **les neutralise**. Le Mesna sera par la suite éliminé presque exclusivement par le rein au bout de 8h, environ 30% de la dose IV est biodisponible sous forme de thiol libre (Mesna) dans les urines (10).

1. Mécanisme d'action

Le Mesna se transforme d'emblée par auto-oxydation en un seul métabolite, le bis-dithio-2,2' éthane sulfonate disodique (disulfite de Mesna, dimesna), formant un lien disulfure. Après une injection intraveineuse, seule une faible fraction de la dose administrée peut être décelée dans le sang sous forme de thiol réactif (Mesna) (9)

Le disulfite de Mesna (figure 5) occupe l'espace intravasculaire pour être rapidement acheminé vers les reins. Dans l'épithélium des tubules rénaux, une forte proportion du disulfite de Mesna est à nouveau réduite en thiol libre, probablement grâce à la glutathion-réductase (11). Il est alors en mesure de réagir chimiquement avec l'acroléine ou d'autres métabolites urotoxiques des oxazaphosphorines dans l'urine, exerçant ainsi son activité de détoxification.

La première étape du processus de détoxification est la plus importante. Elle consiste en la fixation du Mesna à la double liaison de l'acroléine, ce qui se traduit par la formation d'un thioéther stable, décelable dans l'urine par chromatographie. Dans la seconde étape, le Mesna ralentit la vitesse de dégradation du métabolite hydroxy-4 dans l'urine. Il se forme un produit de condensation assez stable et non urotoxique entre l'hydroxy-4-cyclophosphamide ou l'hydroxy-4-ifosfamide et le Mesna. Grâce à cette stabilisation, le Mesna inhibe la dégradation de l'hydroxy-4-cyclophosphamide ou celle de l'hydroxy-4-ifosfamide et par la suite, la formation d'acroléine. Ce produit intermédiaire désactivé peut également être décelé par analyse chromatographique de l'urine (9).

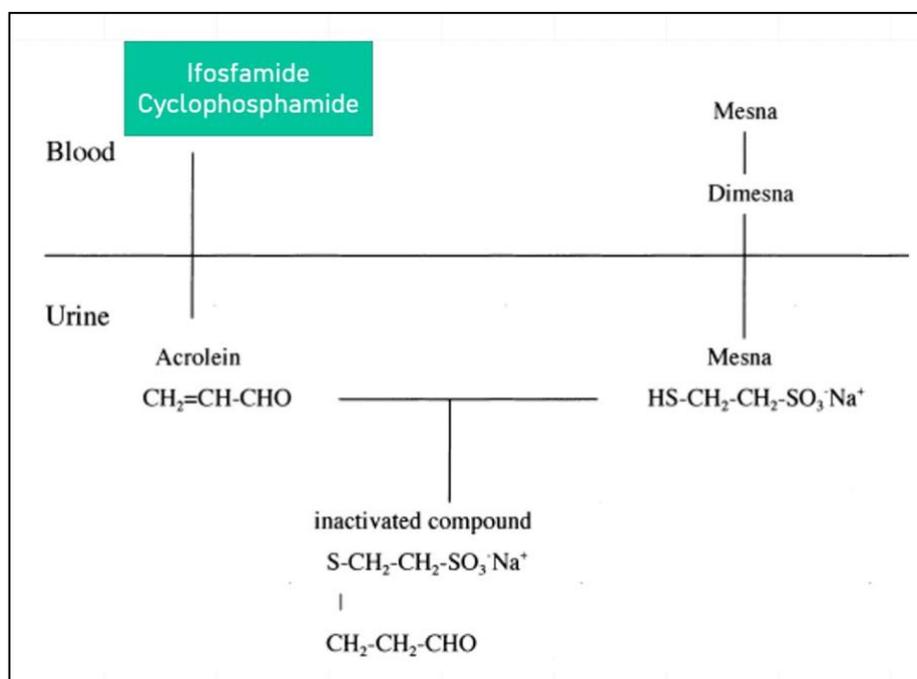


Figure 5 : Interaction entre Mesna et Acroléine en formant un produit de formation atoxique inactivé (9)

2. Efficacité et toxicité du Mesna

Il est prouvé que le Mesna a une efficacité dans l'uroprotection des patients sous Cyclo/Ifo depuis la mise en place de son AMM. Grace à son effet neutraliseur, il désactive l'acroléine, l'élément clé toxique à l'origine des cystites hémorragiques.

Cependant, il a été démontré qu'il présente plusieurs effets indésirables (EI) dans les cas les plus fréquents, ces EI sont de type gastro-intestinaux, nausées et vomissements, douleurs abdominales et un dégoût lors de la prise orale du Mesna (12,13).

Il y'a des effets secondaires moins fréquents mais qui peuvent être très graves selon la manifestation clinique, tel que l'hypersensibilité qui se manifeste soit par des rashes cutanés dans les cas les moins graves ou une réaction anaphylactique dans les cas les plus sévères avec des œdèmes (13). D'où l'importance de la surveillance du respect des doses et des protocoles de prescriptions pour assurer la sécurité du patient et éviter tout surdosage ou sous dosage conduisant à une diminution de l'effet uroprotecteur.

3. Schémas posologiques validés

Malgré une efficacité démontrée et une AMM ancienne, le Mesna se démarque par un nombre important de schémas posologiques existant, entraînant une certaine confusion et possiblement des risques de mauvaises prescriptions/administrations.

Pour permettre d'évaluer les pratiques professionnelles de prescription et d'administration du Mesna faites au centre Oscar Lambert, un recueil clair de ces différents schémas devaient être réalisé.

Le recueil des différents protocoles de chimiothérapies concerne tous les protocoles incluant le Mesna IV (ou en partie en IV mais pas en Per Os seul) et les oxazaphosphorines (cyclophosphamide et ifosfamide).

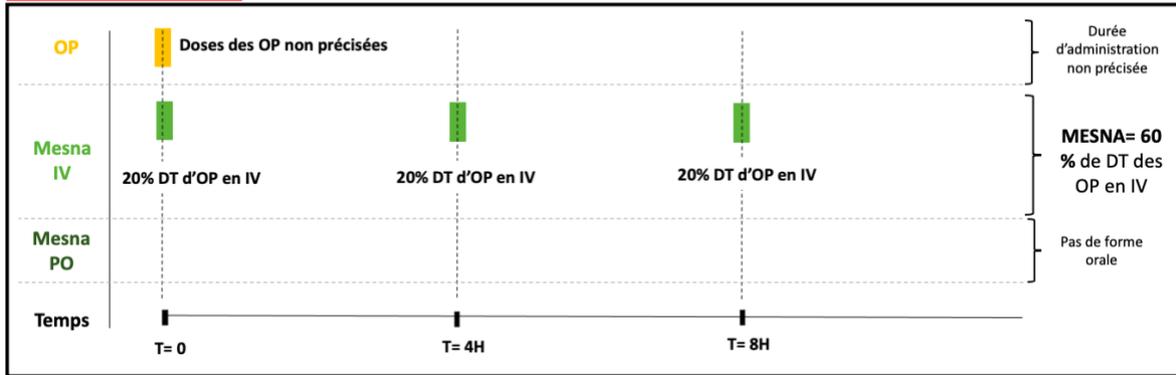
Plusieurs sources bibliographiques (copies en annexes) pour les recommandations/protocoles de prescription ont été consultées :

- Le Dorosz (14)
- Les recommandations de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) (15)
- La monographie du dossier du CNHIM (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament) (16)
- Le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) (10)
- La monographie canadienne de l'UROMITEXAN de 2013 (11)

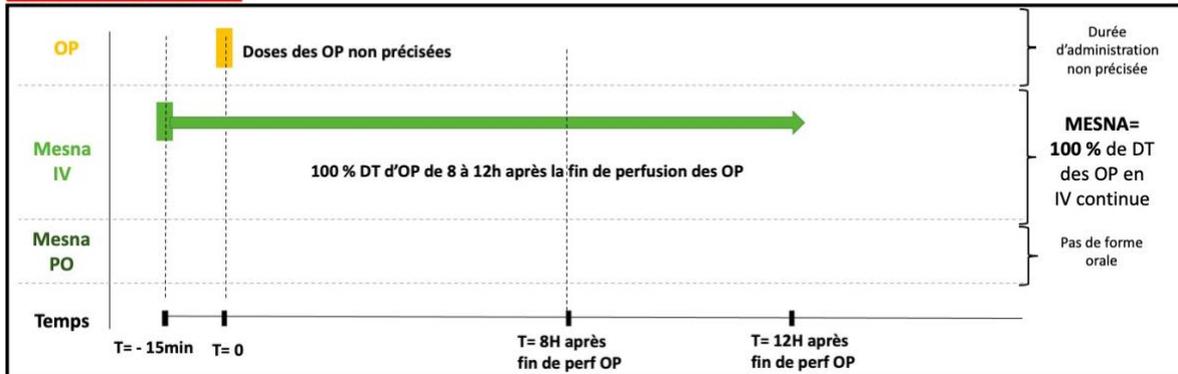
Une représentation graphique standardisée a été utilisée pour faciliter la comparaison des multiples protocoles.

a) Dorosz

PROTOCOLE 1 / DOROSZ

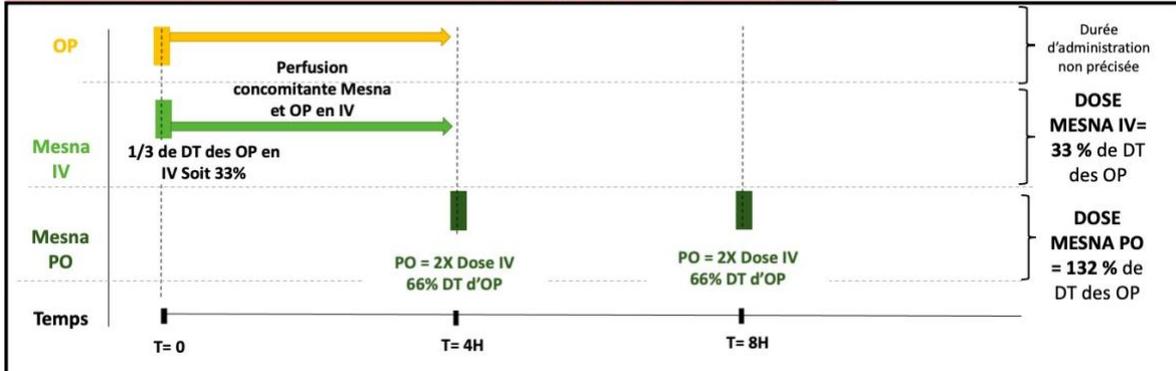


PROTOCOLE 2 / DOROSZ



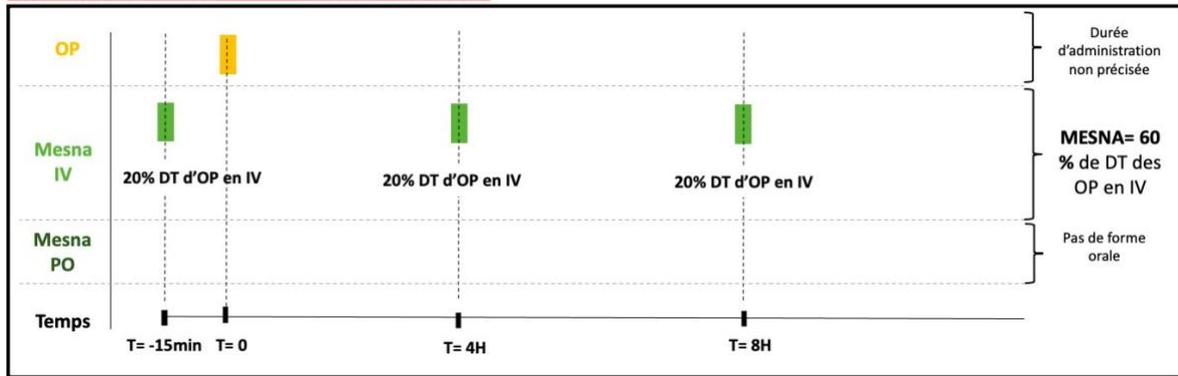
PROTOCOLE 3 / DOROSZ

IFO > 1,5g/m²/j, cyclo > 600 mg/m²/j

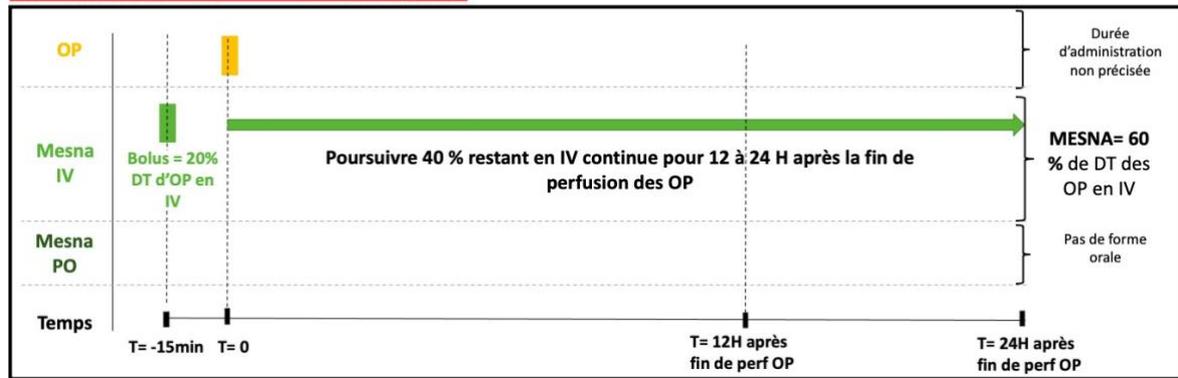


b) ASCO

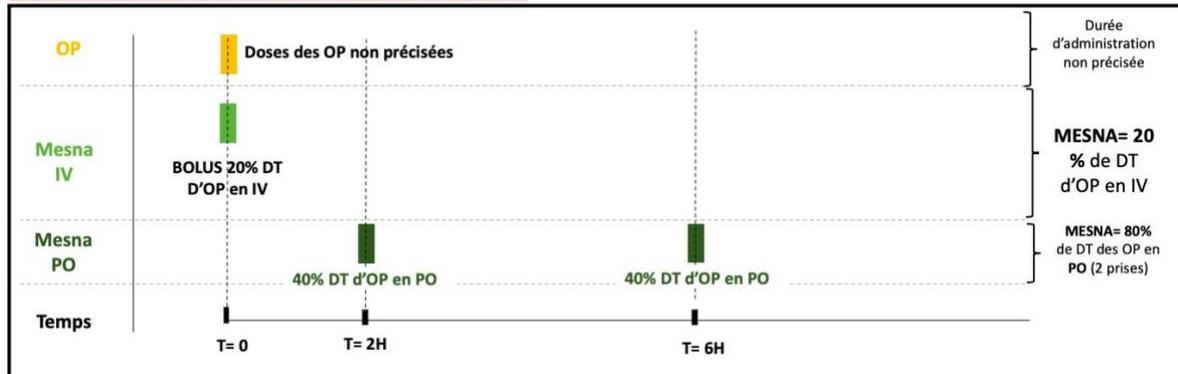
PROTOCOLE 4 / ASCO IFO Dose Standard



PROTOCOLE 5 / ASCO IFO < 2,5g/m2/1



PROTOCOLE 6 / ASCO forme IV relais PO: IFOSFAMIDE

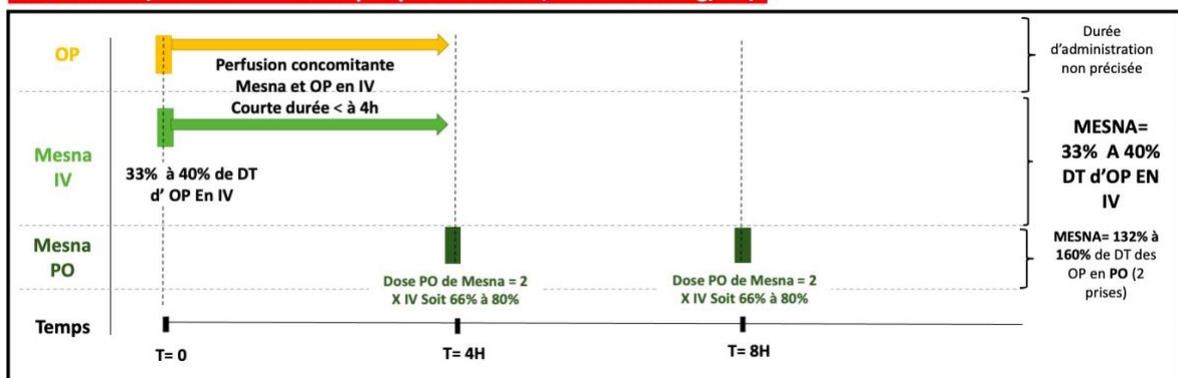


PROTOCOLE 7 / ASCO CYCLO HAUTE DOSE (non précisée)/transplantation cellules souches

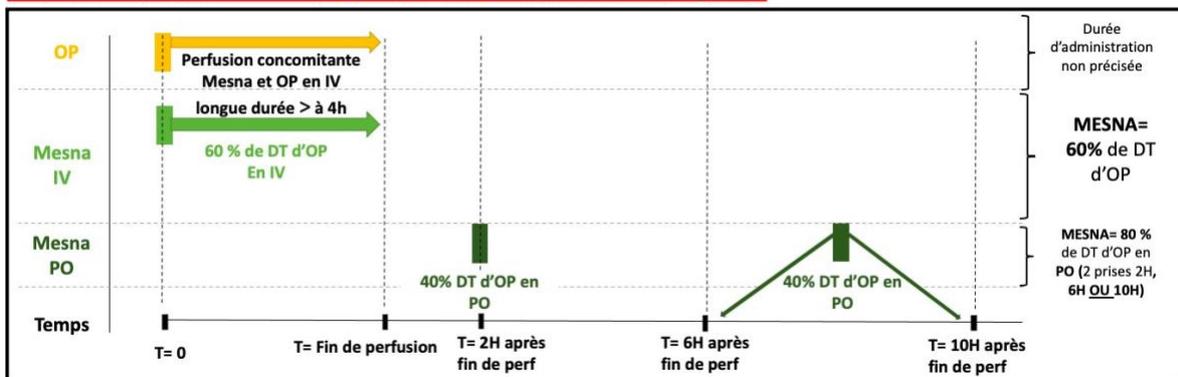


c) Dossier du CNHIM

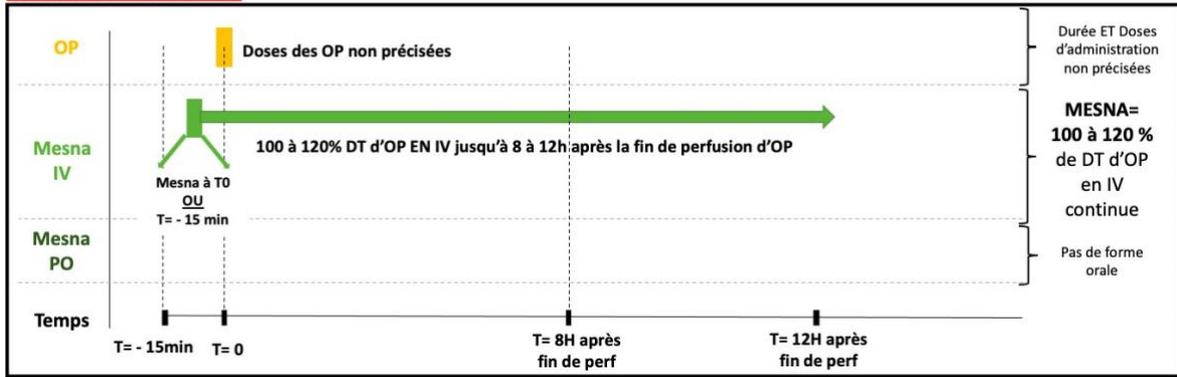
PROTOCOLE 8 / CNHIM IFO quelque soit la dose, CYCLO > 600 mg/m²/J



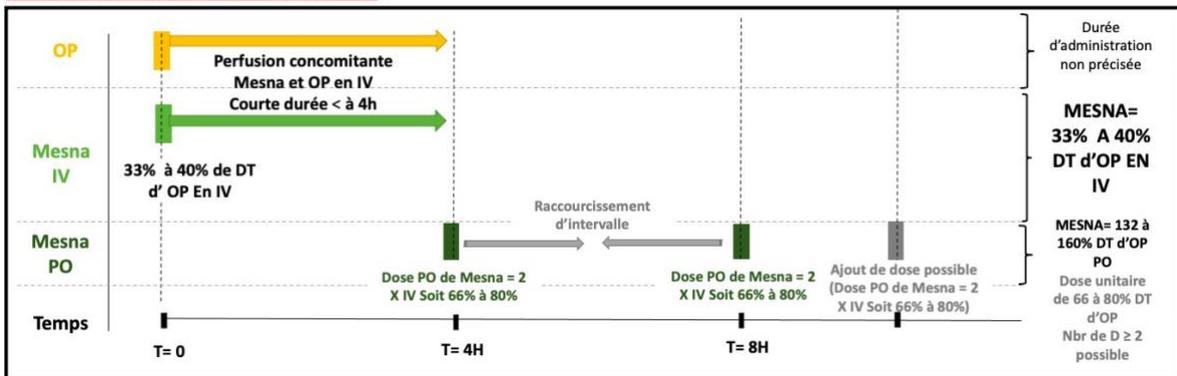
PROTOCOLE 9 / CNHIM IFO quelque soit la dose, CYCLO > 600 mg/m²/J



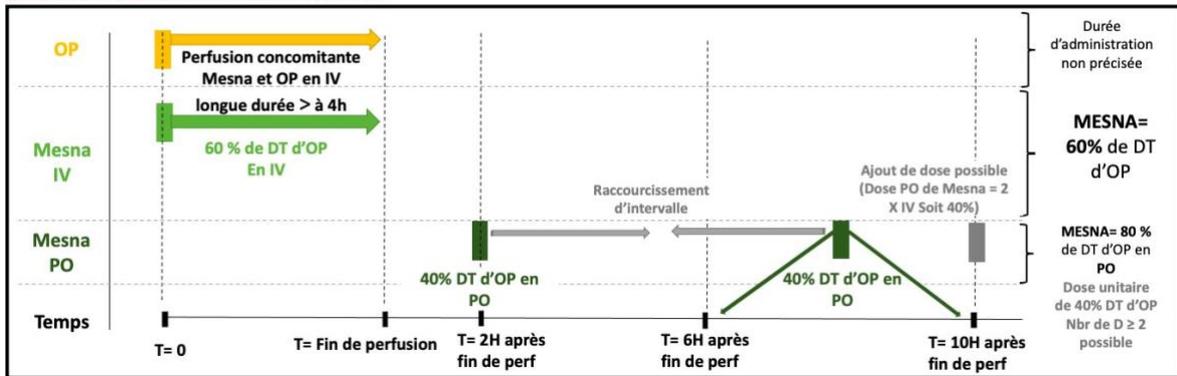
PROTOCOLE 10 / CNHIM



PROTOCOLE 11 / CNHIM PEDIATRIE

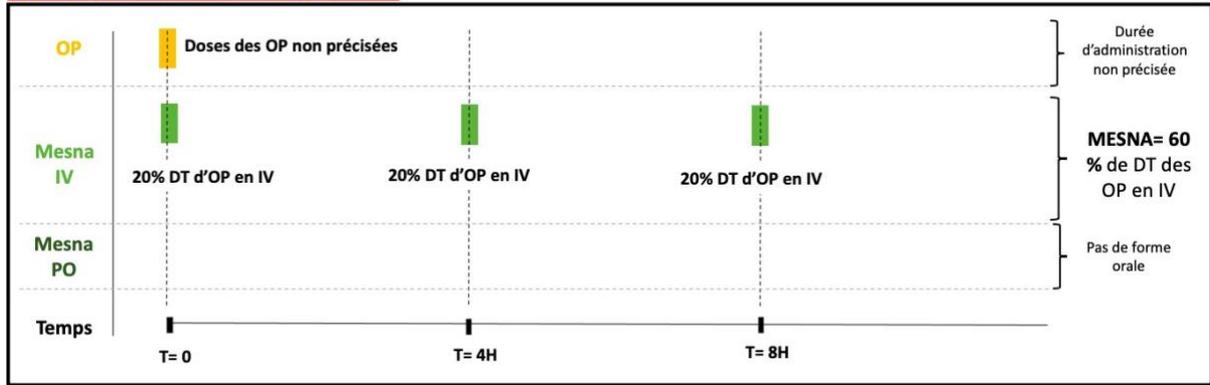


PROTOCOLE 12 / CNHIM PEDIATRIE

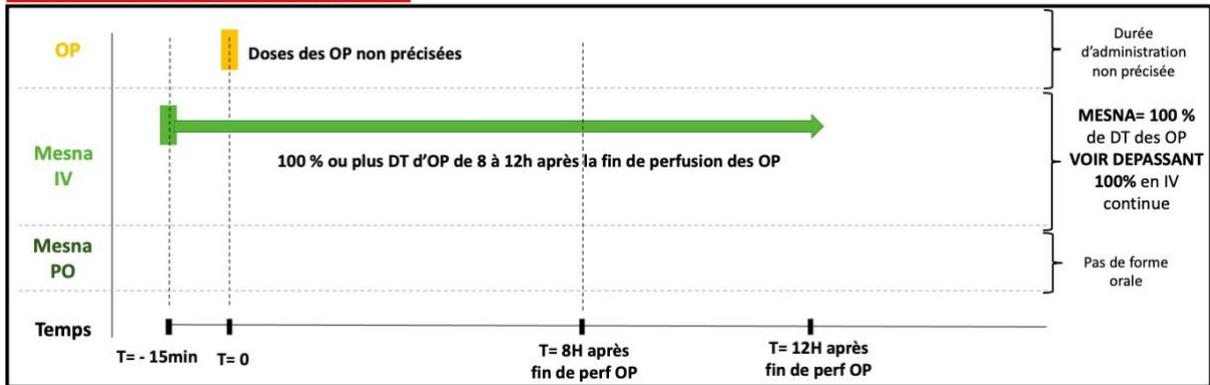


d) RCP

PROTOCOLE 1 / RCP/THERIAQUE/VIDAL

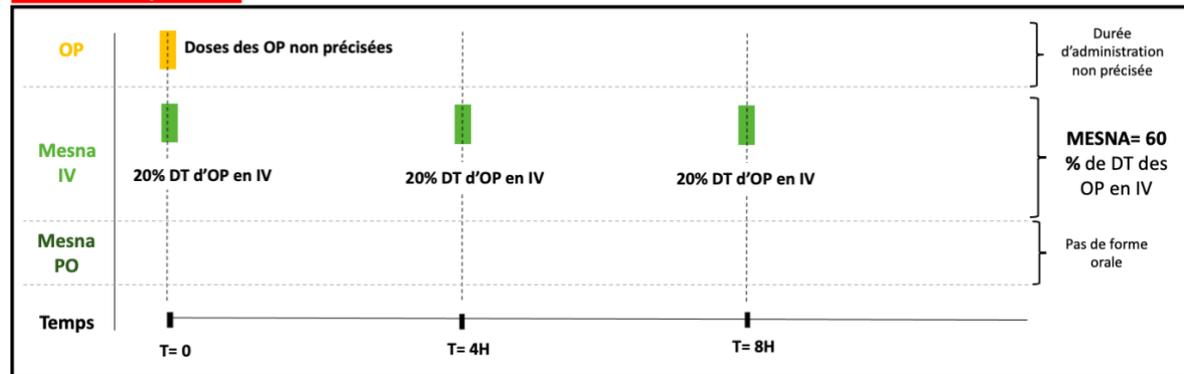


PROTOCOLE 13 / RCP/THERIAQUE/VIDAL

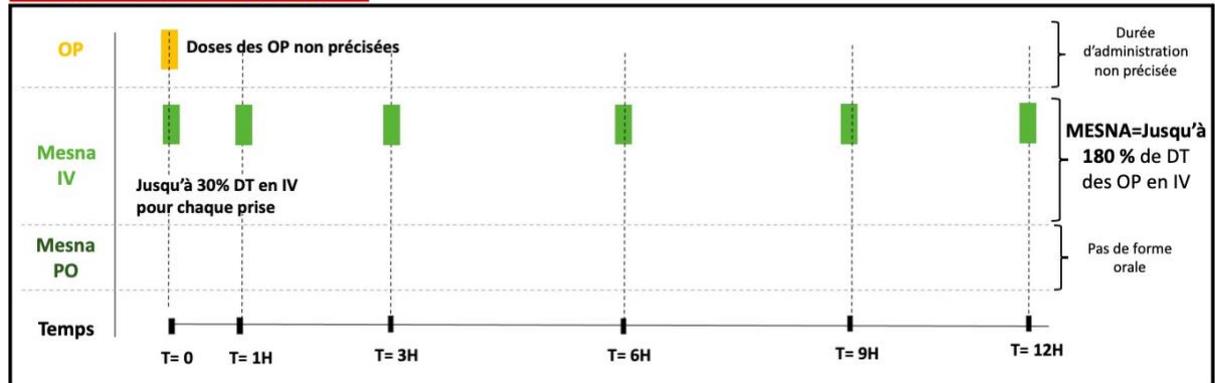


e) Baxter

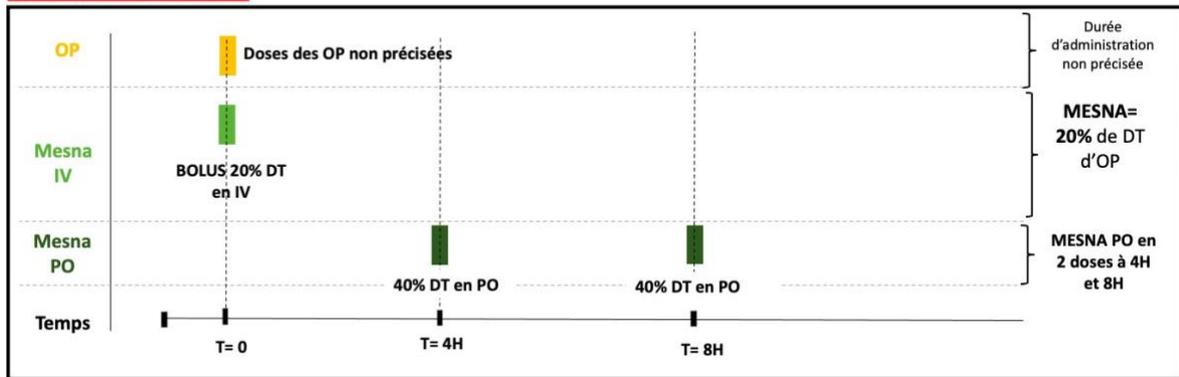
PROTOCOLE 1 / BAXTER



PROTOCOLE 14 / BAXTER/PEDIATRIE



PROTOCOLE 15 / BAXTER



4. Discussion

L'analyse de la littérature a permis la description de 15 protocoles pouvant être différenciés selon les points suivants :

a) Multiplicité des schémas d'administrations au sein d'une même source

Une même source peut décrire plusieurs protocoles sans critères précis (notamment la dose d'OP)

b) Pourcentage variable de la dose totale d'OP à administrer en Mesna

Le Dorosz mentionne dans le protocole 1 : 60% de la dose totale des OP, dans le protocole 2 : 100% de la dose totale des OP.

L'ASCO mentionne un pourcentage de 60% pour tous ses protocoles.

Le CNHIM mentionne 100 à 120% de dose totale des OP dans ses protocoles.

Le RCP mentionne un pourcentage de 60% de dose totale des OP dans le protocole 1 et 100% voir dépassant sans préciser le % dans le protocole 13.

Le laboratoire Baxter mentionne un pourcentage de 60% pour la forme adulte et un pourcentage pouvant atteindre 180% pour la forme pédiatrique.

c) Hétérogénéité sur les chronologies

Le Dorosz mentionne 3 schémas avec 3 intervalles de temps différents :

Pour le protocole 1: 1/3 de Mesna toutes les 4h, pour le protocole 2 : un bolus 15 min avant l'administration des OP puis perfusion continue de 8 à 12h après la fin de la CT.

Pour le protocole 3: intervalle de perfusion concomitant avec les OP puis relais PO toutes les 4h pour le 2/3 et le 3/3 du Mesna.

L'ASCO mentionne dans le protocole 4 : un bolus à 15 min avant l'administration des OP pour le 1/3 du Mesna puis toutes les 4h pour le 2/3 et le 3/3.

Dans le protocole 5 : le temps d'administration du bolus de 20% est à T= -15min, un intervalle de 12 à 24 h après la fin de perfusion des OP est précisé.

Le CNHIM mentionne un intervalle de 4h pour le protocole 8, et un intervalle de 2h, 6h ou 10h pour le protocole 9.

Le RCP mentionne un intervalle de 4 h entre les prises de Mesna pour le protocole 1, et 8h à 12h de perfusion continue pour le protocole 13.

Le laboratoire Baxter mentionne un intervalle de 4h entre les prises pour le protocole 1 et 15 avec des intervalles allant de 1h à 3h entre les prises pour les formes pédiatriques dans le protocole 14.

Les temps de perfusions sont définis par le CNHIM pour une courte durée de perfusion qui est inférieure à 4h et une longue durée de perfusion supérieure à 4h, tandis que le Dorosz mentionne dans son texte une courte durée de perfusion supérieure ou égale à 4h.

d) Fluctuation des doses seuils des oxazaphosphorines

Le Dorosz ne précise pas les doses seuils des OP pour la forme IV dans les protocoles 1 et 2 tandis que les doses sont précisées pour la voie orale ou le relais IV/PO avec 1,5g/m²/J pour l'ifosfamide et 600 mg pour le cyclophosphamide.

L'ASCO définit les doses seuils à 2,5 g/m²/J pour l'ifosfamide et ne précise pas pour le cyclophosphamide. (Pas de schéma d'administration pour le Cyclo ni de doses définies.)

Elle mentionne aussi des schémas pour des doses standards pour l'ifosfamide sans préciser combien.

Le CNHIM ne précise pas la dose seuil pour l'ifosfamide et mentionne une dose de 600 mg/m²/J pour le cyclophosphamide.

Le Vidal /thériaque et le RCP mentionnent des doses fortes pour le cyclophosphamide sans préciser la dose, pour l'ifosfamide la dose seuil n'est pas précisée.

Le laboratoire Baxter ne précise pas les doses seuils des OP.

e) Temps d'administration des bolus de Mesna

Le Dorosz mentionne 15 min avant le début de la chimiothérapie pour le protocole 2 et T=0 pour le protocole 1 et 3.

L'ASCO précise T=0 ou T= -15 min pour ses protocoles.

Le RCP/VIDAL/THERIAQUE mentionnent l'administration du bolus à 15 min avant le début de la chimiothérapie et à T=0.

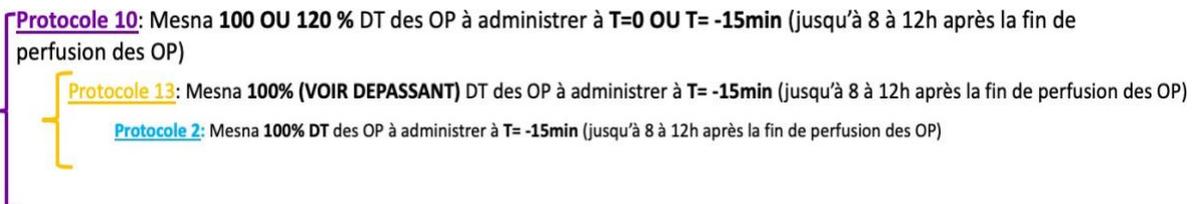
Le laboratoire Baxter mentionne l'administration Mesna à T=0 dans tous ses protocoles.

NB 1 : Tous les protocoles validés présentent des différences, néanmoins certains protocoles offrent plus de tolérance sur certains critères (date de début et date de fin de Mesna, dose totale des OP), les protocoles identiques entre les sources ont été classés avec le même numéro.

Comme on peut le voir entre les schémas 2,10 et 13, les variations peuvent être minimales et inclusives. Dans le cadre du regroupement des protocoles certains peuvent être intégrés dans d'autres protocoles validés comme le montre l'illustration ci-dessous :

Le protocole 10 regroupe le protocole 13 et le 2.

Le protocole 13 regroupe le protocole 2.



NB 2 : On a pris en considération la conformité des protocoles vis-à-vis des outils de base du Pharmacien (sociétés savantes et sources bibliographiques) ce panel de sources (Dorosz, RCP, CNHIM, VIDAL) est facilement accessible et utilisé quotidiennement par le pharmacien.

NB 3 : La monographie canadienne, non opposable en France et datant de 2013 permettait un point de comparaison en ajoutant une composante géographique et chronologique afin d'établir un panel large de schémas possibles.

Cette synthèse des schémas posologiques opposables et/ou provenant des sociétés savantes et autres sources validées montrent à quel point une non-conformité ou, du moins, une forte hétérogénéité de nos protocoles institutionnels peut exister.

Une évaluation des pratiques a donc semblé nécessaires pour évaluer ces 2 critères (conformité et hétérogénéité) et, si besoin, entrer dans une démarche de standardisation de nos protocoles.

De même il est intéressant de noter que dans ces documents validés, aucun ne précise le cas du relai imprévu (sortie anticipée du patient) vers une forme orale.

III. Partie Pratique

A. Évaluation des pratiques professionnelles

1. Matériels et Méthodes

L'évaluation des pratiques professionnelles se définit par une analyse des pratiques professionnelles suivant les recommandations des bonnes pratiques et critères d'évaluation validés par la haute autorité de santé française (HAS).

Un critère d'évaluation de la pratique professionnelle est l'énoncé d'un moyen ou d'un élément permettant de satisfaire une référence ou une source d'information validée. Un critère de mesure est caractérisé par une acceptabilité et une faisabilité forte pour la mise en œuvre. Cette mesure permet :

- D'évaluer les pratiques professionnelles réelles
- De les comparer à une pratique attendue (par exemple décrite dans les recommandations professionnelles)
- De mettre en œuvre des actions d'amélioration visant à faire converger la pratique réelle vers la pratique de référence attendue (17)

Dans le cadre de ce travail de thèse, Nous avons fait l'extraction des protocoles de chimiothérapies adultes et pédiatriques incluant du Mesna et/ou de l'ifosfamide et/ou du cyclophosphamide et informatisés dans le logiciel CHIMIO® (Computer Engineering, France).

Les protocoles en essai clinique ont été exclus de l'extraction.

Pour l'ensemble des protocoles, les critères suivants ont été relevés :

- Nom du protocole (Ifosfamide ou cyclophosphamide)
- Service utilisateur (pédiatrie ou adulte)
- Durée en jour du protocole
- Durées et heures de début de perfusion de CT et de Mesna
- Doses des CT et de Mesna (en mg/kg/J ou en mg/m²/J)

Fort de ces paramètres, l'intégralité des protocoles a été comparée aux 15 protocoles considérés comme conformes et précédemment décrits afin d'obtenir un pourcentage de conformité.

De plus, en cas de conformité, le numéro de protocole était saisi afin d'établir un critère d'homogénéité.

Comme vu précédemment certains protocoles sont intégrés dans d'autres protocoles (protocole 13,10 et 2). Dans l'expression des résultats ces regroupements vont être pris en compte.

La majorité des protocoles des chimiothérapies sont de formes pédiatriques. Sachant que les sociétés savantes recommandent les mêmes schémas que chez les adultes à l'exception d'augmentation des intervalles entre les prises de Mesna, seront considérés conformes les schémas qui correspondent aux protocoles illustrés précédemment des sociétés savantes et sources bibliographiques.

Une fois le classement des protocoles établie, nous allons passer à l'EPP en comparant les protocoles du COL aux recommandations des sociétés savantes et sources bibliographiques.

La comparaison va s'effectuer entre les protocoles de l'ifosfamide, cyclophosphamide et les 15 protocoles identifiés de la littérature et classés en amont.

Lors de la comparaison on prend en compte la conformité des protocoles du COL par rapport au protocoles référencés en se focalisant sur les points suivants :

- Les % de doses totale de Mesna à administrer sur la journée
- Durée de perfusion du Mesna sur la journée du cycle de CT
- Le schéma d'administration, fractions et intervalles d'heures entre les prises de Mesna
- Le temps d'administration des bolus à T=0 ou en amont de la perfusion de la CT

2. Résultats

L'extraction des protocoles de CT issue de CHIMIO® (figure 6) permet d'identifier :

- 47 protocoles incluant de l'ifosfamide et du Mesna
- 77 protocoles incluant du cyclophosphamide dont seul 50 incluent le Mesna.

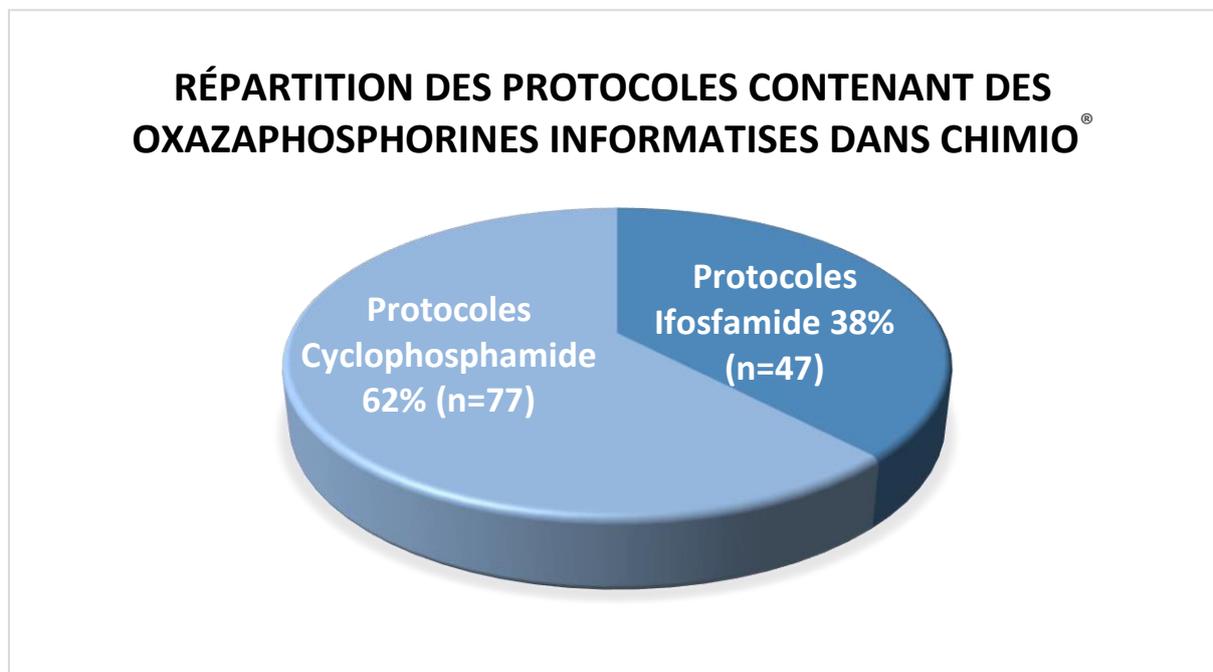


Figure 6 : Répartition des protocoles contenant des OP au sein du centre Oscar Lambret

Pour la suite de l'analyse, les 27 protocoles intégrant du cyclophosphamide mais pas de Mesna seront exclus. La littérature confirme que pour ces doses de cyclophosphamide (1000 mg/m²/J), il n'est pas nécessaire d'intégrer systématiquement le Mesna.(18–20)

Concernant les services utilisateurs, les protocoles pédiatriques constituent 58 protocoles sur 77 dans les protocoles de cyclophosphamide soit 75% (47 sur 50 incluant le Mesna soit 94%) et 29 protocoles sur 47 soit 62% dans ceux comportant de l'ifosfamide.

a) *Conformité et homogénéité des protocoles contenant de l'ifosfamide*

Dans les protocoles de l'ifosfamide, par comparaison avec les 15 protocoles de la littérature, **25** protocoles sont **conformes** et **22** protocoles ne sont **pas conformes** (figure 7).

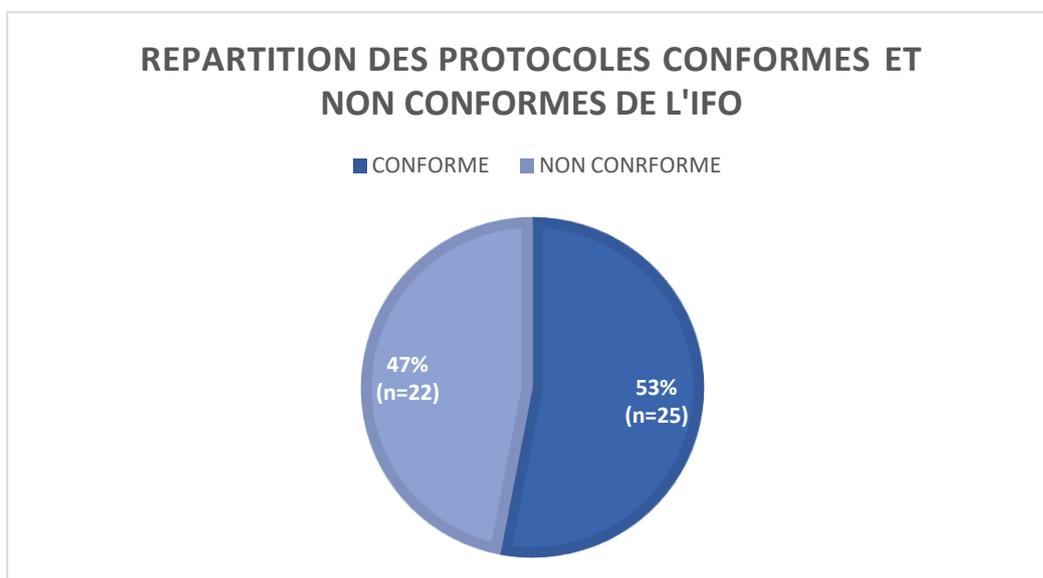


Figure 7 : Taux de conformité des protocoles incluant de l'ifosfamide et du Mesna

Les protocoles sont répartis entre formes adultes et pédiatriques. La figure 8 et 9 montrent les taux de conformités et non conformités.

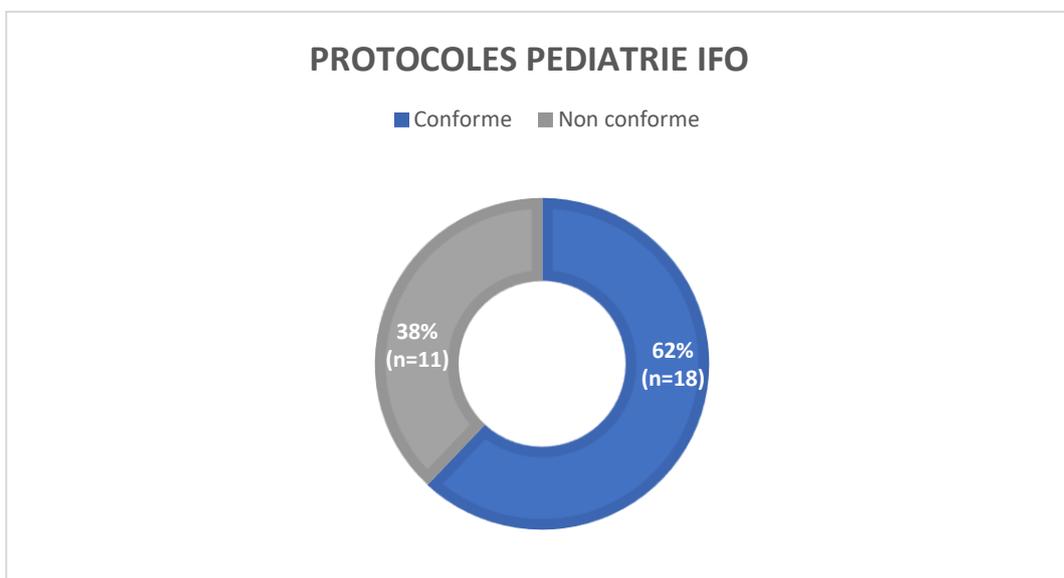


Figure 8 : pourcentages de conformités et non conformités des protocoles de l'ifosfamide en pédiatrie

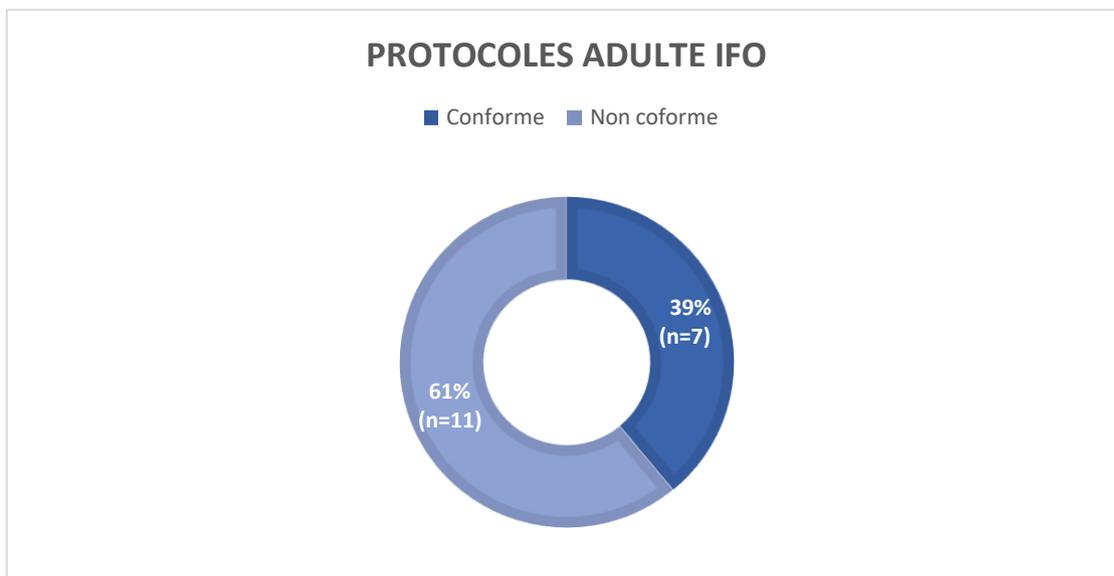


Figure 9 : Pourcentage de conformités et non conformités des protocoles de l'Ifosfamide chez l'adulte

Les protocoles conformes (adulte, pédiatrie) sont considérés comme conformes par rapport à leurs comparaisons aux protocoles validés comme le montre la figure 10.

PROTOCOLE	CONFORMES TOTALE IFO		CONFORME PED		CONFORME ADULTE	
	N	%	N	%	N	%
10	14	56%	10	55%	4	57%
14	3	12%	3	17%	0	
10 ET 13	6	24%	3	17%	3	43%
2,10,13	2	8%	2	11%	0	
TOTALE	25		18		7	

Figure 10 : Répartition des protocoles conformes d'Ifosfamide du COL par rapport au protocoles validés

La majorité des protocoles IFO conformes correspondent aux protocoles **10 et 13**.

Des exemples de protocoles conformes sont présentés en figure 11 et 12.

PROTOCOLE IFOSFAMIDE: Protocole des Sarcomes des parties molles en Pédiatrie, cycle de 2J

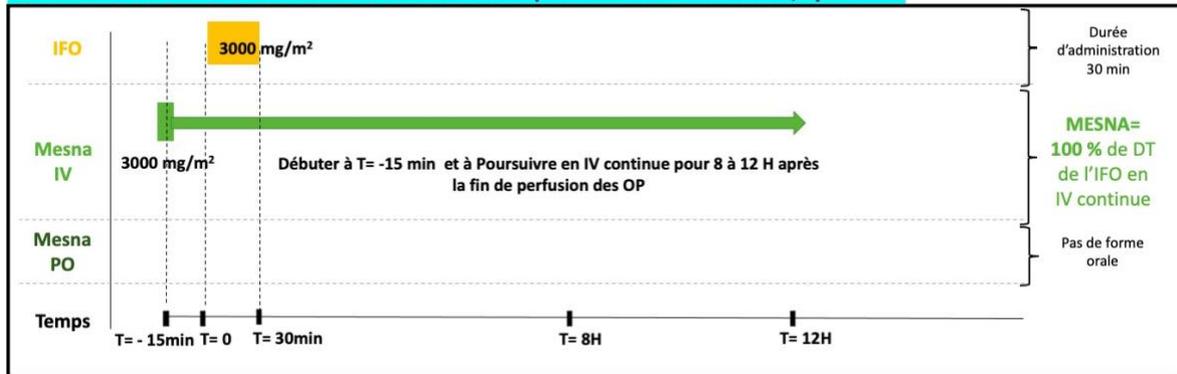


Figure 11 : Protocole existant au Centre Oscar Lambret, contenant de l'ifosfamide et identique au protocole 2 et 13

PROTOCOLE IFOSFAMIDE: Protocole Ostéosarcome en Pédiatrie, cycle de 4J

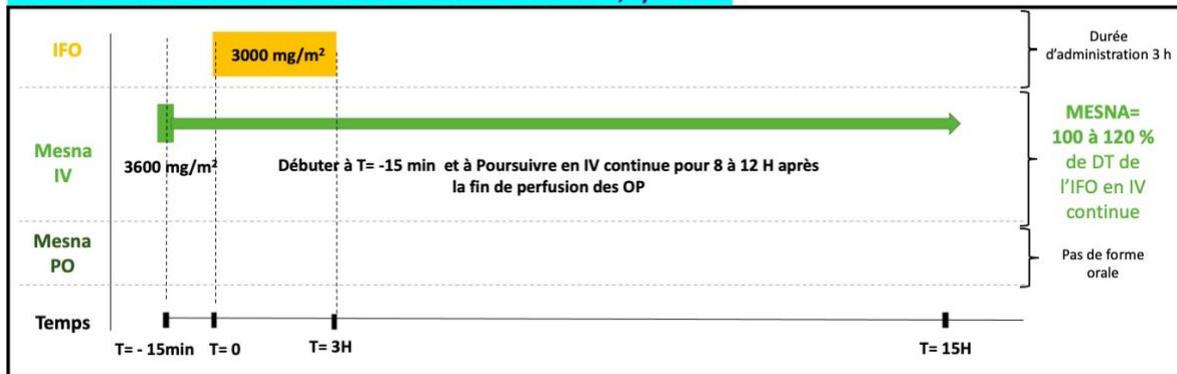


Figure 12 : Protocole existant au Centre Oscar Lambret, contenant de l'ifosfamide et identique au protocole 10 et 13

Les protocoles non conformes constituent 47% de l'ensemble des protocoles de l'ifosfamide (n=22).

Ces derniers sont considérés comme non conformes car ils ne correspondent à aucun schéma d'administration des 15 protocoles cités.

On retrouve 2 raisons essentielles expliquant la non-conformité :

- **Non-respect de la dose de Mesna (ou % de dose d'OP)**

5% (n=1) des protocoles non conformes d'ifosfamide sont dus à une différence de dose ou % de dose de Mesna par rapport à la dose totale des OP.

La figure 13 montre ainsi l'exemple d'un protocole non conforme par excès de Mesna (DT = 150% de la dose d'OP).

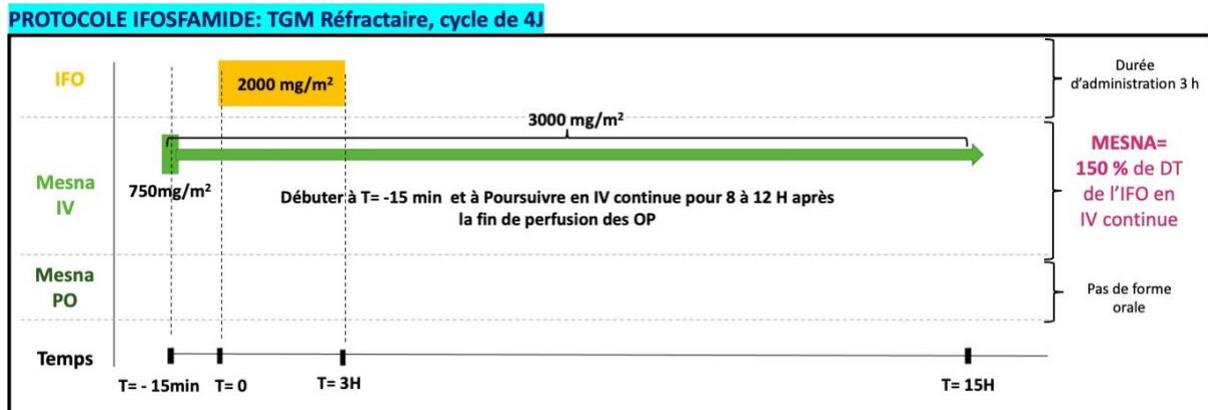


Figure 13 : Exemple de protocole incluant de l'ifosfamide et présentant un non-respect de la dose de Mesna

- Non-respect du schéma d'administration

95% (n=21) des protocoles d'ifosfamide non conformes sont dus à une différence de schémas d'administration avec hétérogénéité entre les heures d'administration du Mesna. La figure 14 montre ainsi l'exemple d'un protocole non conforme par durée allongée de la perfusion de Mesna

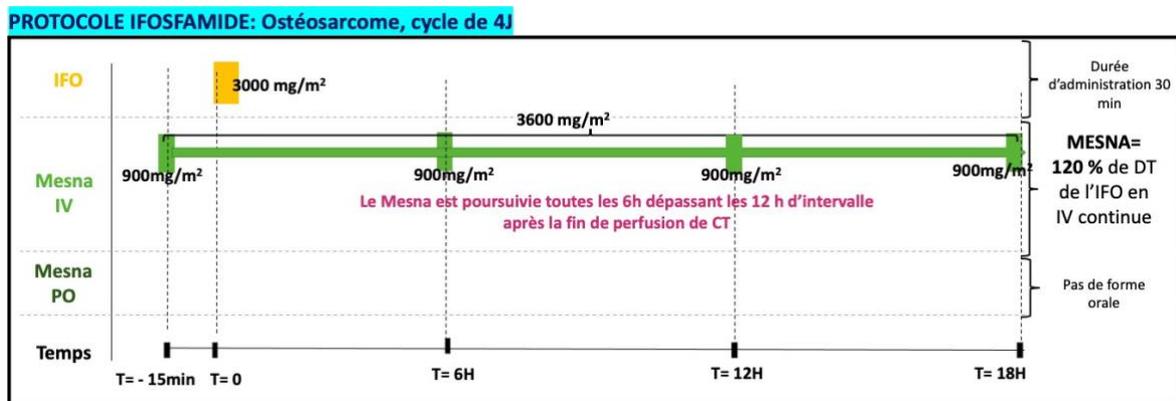


Figure 14 : Exemple de protocole incluant de l'ifosfamide et présentant un non-respect du schéma d'administration

On peut retrouver en annexe N°6 le classement des protocoles de l'ifosfamide non conformes avec la répartition pédiatrie et forme adulte et la cause de non-conformité (dose ou schéma d'administration)

b) Conformité et homogénéité des protocoles contenant du cyclophosphamide

Dans les protocoles contenant du cyclophosphamide ET du Mesna (pour rappel, nous avons exclu les 27 protocoles ne contenant pas légitimement de Mesna) et par comparaison avec les 15 protocoles de la littérature, **12 protocoles sur 50 soit 24%** sont conformes et **38 protocoles sur 50 soit 76%** ne sont pas conformes (figure 15)

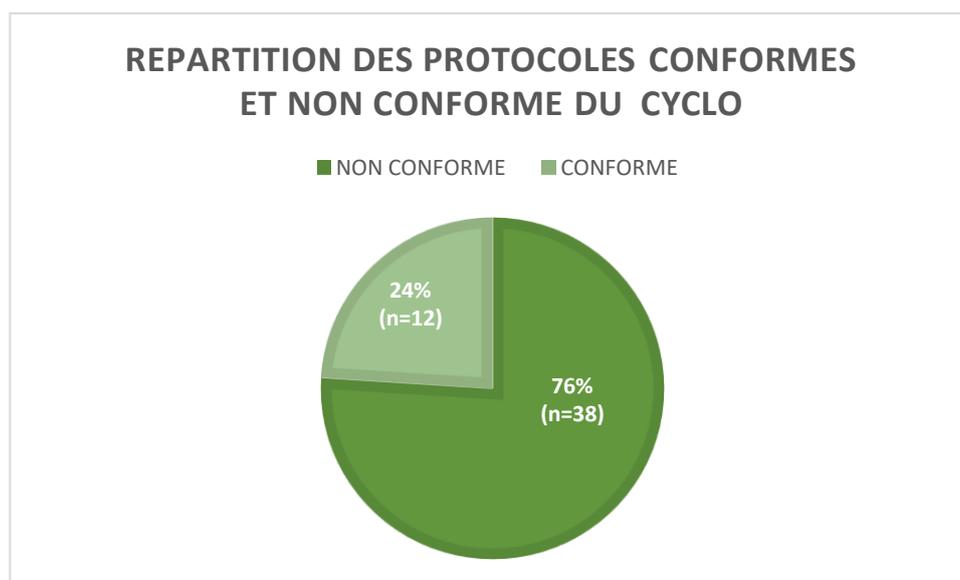


Figure 15 : Taux de conformité des protocoles incluant le cyclophosphamide et du Mesna

Les protocoles conformes du cyclophosphamide correspondent à 24% (n=12)

Les protocoles non conformes constituent 76% de l'ensemble des protocoles du cyclophosphamide (n=38)

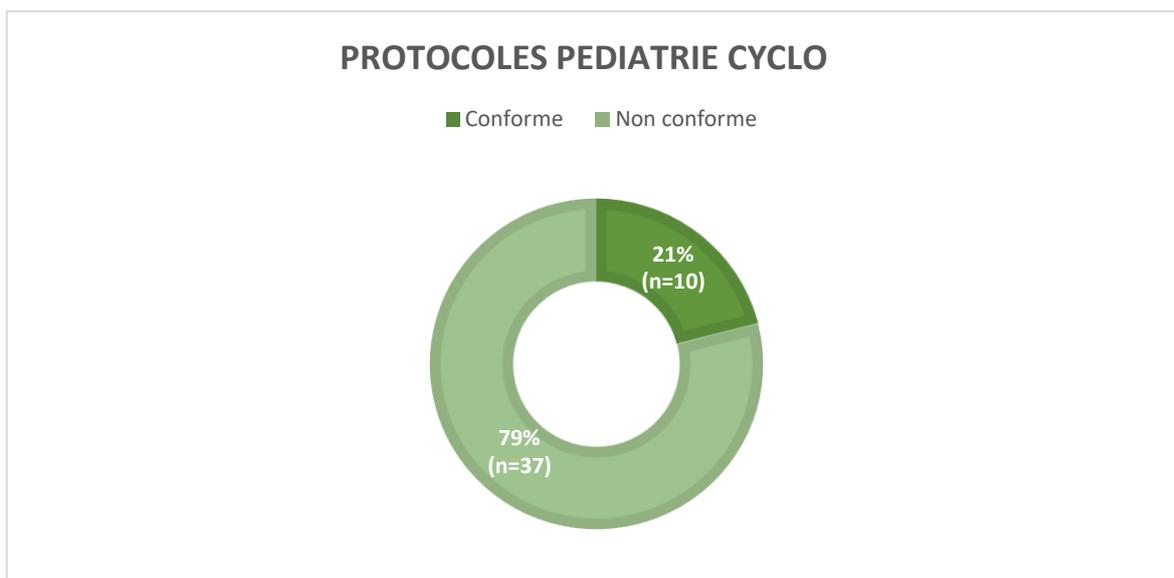


Figure 16 : Pourcentages de conformités et non conformités des protocoles Cyclo en pédiatrie

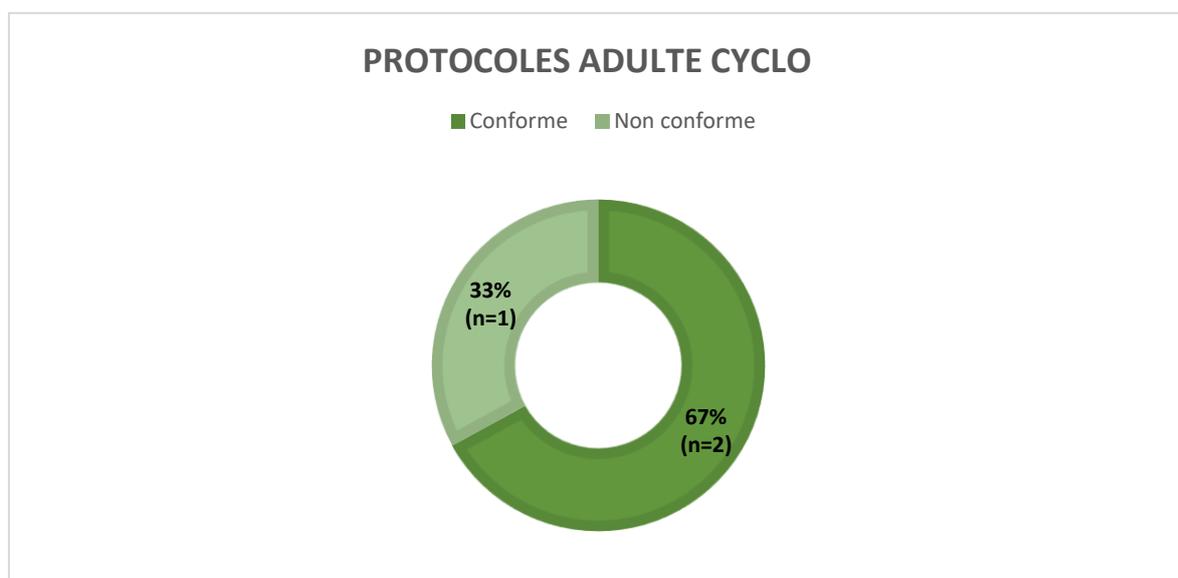


Figure 17 : Pourcentages de conformités et non conformités des protocoles Cyclo chez l'adulte

Les protocoles conformes (adulte, pédiatrie) sont considérés comme conformes par rapport à leurs comparaisons aux protocoles validés comme le montre la figure 18

PROTOCOLE	CONFORMES TOTALE CYCLO		CONFORME PED		CONFORME ADULTE	
	N	%	N	%	N	%
10	6	50%	4	40%	2	100%
14	2	17%	2	20%		
10 ET 13	4	33%	4	40%		
TOTALE	12		10		2	

Figure 18 : Répartition des protocoles conformes de Cyclo du COL par rapport au protocoles validés

La majorité des protocoles conformes correspondent aux protocoles **10 et 13** comme les protocoles de l'ifosfamide.

Les protocoles non conformes sont considérés ainsi car ils ne correspondent à aucun schéma d'administration des 15 protocoles cités.

On retrouve 2 raisons essentielles expliquant la non-conformité :

- **Non-respect de la dose de Mesna (ou % de dose d'OP)**

16% des protocoles non conformes contenant du cyclophosphamide sont dus à une différence de dose ou % de dose de Mesna par rapport à la dose totale des OP. cf. Annexe N°7.

La figure 19 montre ainsi l'exemple d'un protocole non conforme par excès de Mesna (total = 125% de la dose d'OP).

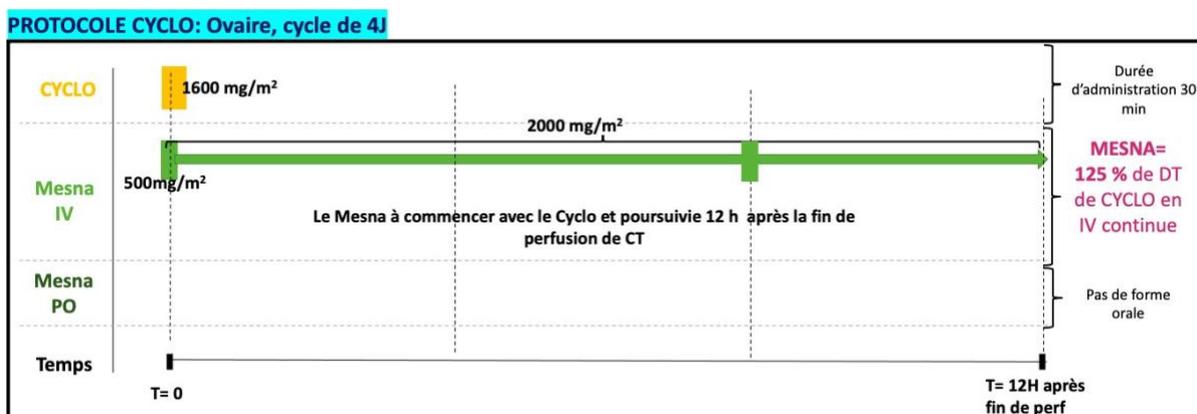


Figure 19 : Exemple de protocole incluant du cyclophosphamide et présentant un non-respect de la dose de Mesna

- **Non-respect du schéma d'administration**

92 % des protocoles contenant du cyclophosphamide sont dus à une différence de schémas d'administration avec hétérogénéité entre les heures d'administration du Mesna. La figure 20 montre ainsi l'exemple d'un protocole non conforme par une initiation 3h à l'avance du Mesna par rapport à l'OP.

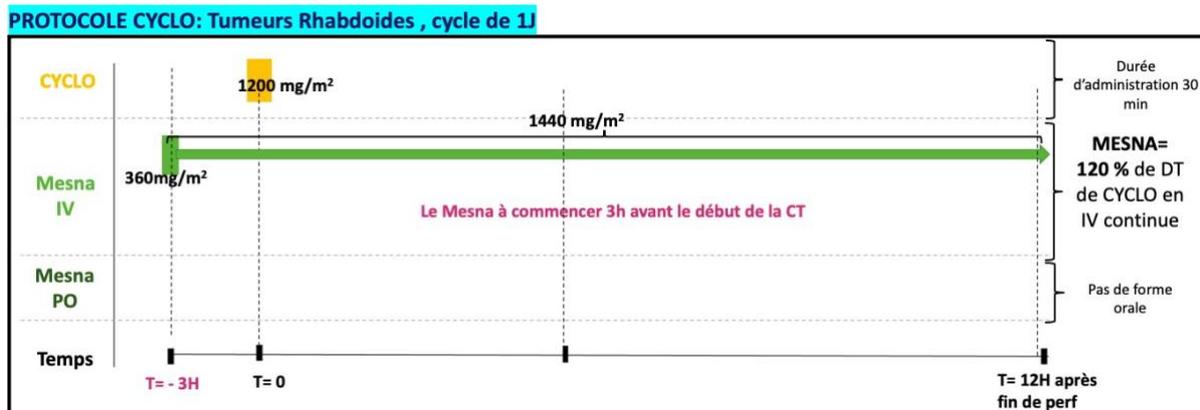


Figure 20 : Exemple de protocole incluant du cyclophosphamide et présentant un non-respect du schéma d'administration de Mesna

Dans le cadre des prescriptions du cyclophosphamide nous retrouvons 8% des protocoles intégrant une non-conformité de dose **ET** de schéma d'administration (exemple en figure 21)

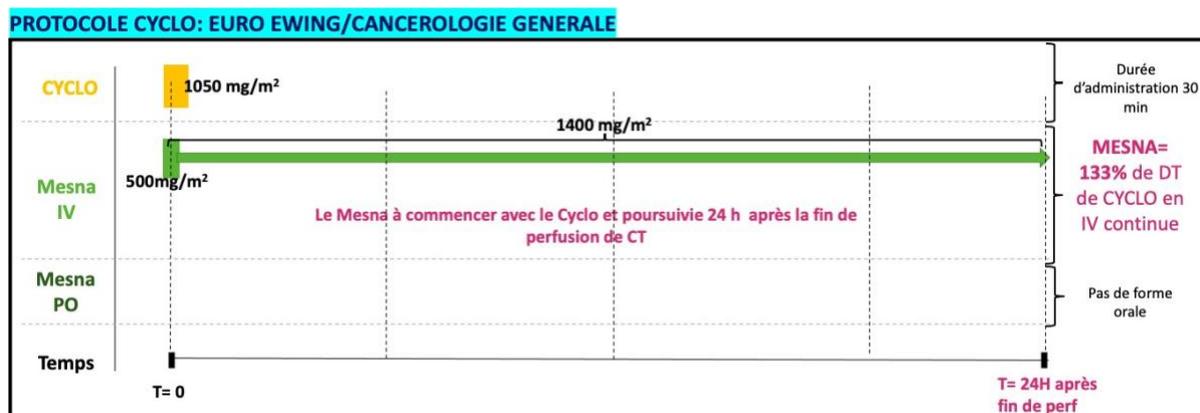


Figure 21 : Exemple de protocole incluant du cyclophosphamide et présentant un non-respect de la dose et du schéma d'administration du Mesna

3. Discussion / Conclusion

L'EPP se démarque par un nombre de comparateurs important (15 protocoles) pourtant très proches ne se différenciant que par un détail :

- Dose d'OP (parfois une notion de fortes doses, parfois non)
- Dose de Mesna (strictement 100% ou 100% et plus)
- Schémas d'administration.

Ces différences, existantes, mais minimes, expliquent d'ailleurs le nombre important de non-conformité pour des horaires d'administration déplacées de seulement 15min.

Un grand nombre de protocoles sont ainsi considérés comme « non conformes » pour un début d'administration soit à $t=0$ soit à $t= -30\text{min}$ avant la chimiothérapie et non strictement 15min avant (16 protocoles dans ce cas pour le cyclophosphamide et 17 pour l'ifosfamide).

On retrouve aussi une répartition inadéquate entre les protocoles pédiatriques et adultes souvent moins détaillés et définis. Ainsi, les protocoles considérés comme conformes en pédiatrie ne sont souvent que des protocoles « adulte » en ne précisant que le fait d'augmenter les intervalles d'administration du Mesna en raison d'une fréquence de miction plus élevée.

Les limites de l'EPP :

Divergence dans le Recueil des protocoles des sociétés savantes :

Les textes des protocoles recueillis de la littérature et sources bibliographiques montrent des points communs pour la forme IV, cependant une réelle divergence.

Cette divergence a mis en difficulté l'analyse et la comparaison de l'ensemble des protocoles pour les classer en conformes ou non conformes.

Répartition inadéquate entre les protocoles pédiatriques et adultes :

La majorité des protocoles utilisés au COL sont des protocoles de formes pédiatrique, sachant que la bibliographie ne met pas spécifiquement des protocoles de forme adulte et ne précise que le fait d'augmenter les intervalles d'administration du Mesna chez l'enfant, nous nous sommes basé pour la comparaison et la mise en place de l'EPP sur les protocoles de formes adulte (Il n'y a pas de précision sur les protocoles pédiatriques ce qui interfère avec les résultats pour définir les conformités et non conformités)

Manque de précision dans les textes cités par les sociétés savantes et sources bibliographiques :

Lors de la comparaison des protocoles du COL on a pu constater que plusieurs protocoles suivent les schémas préconisés par la littérature mais regroupent un critère de chaque schéma différent, ex : le temps variant entre 2h, 30min et 15min avant la perfusion des chimiothérapies.

Analyse exhaustive des protocoles créés sur CHIMIO® :

L'ensemble des protocoles informatisés dans CHIMIO® validés médicalement et actifs n'est pas forcément le reflet réel des prescriptions car l'utilisation des OP est faible, souvent liés à des pathologies rares (sarcomes) en dehors des prescriptions en sénologie (protocole de type EC ou FEC) exclues car utilisant le cyclophosphamide < 1000mg/m². En effet, sur les 124 protocoles étudiés dans le cadre de cette thèse, il n'y a que 75 protocoles ayant des patients inclus dans les 2 dernières années (2020-2022). En excluant le Cyclo ayant une dose inférieure à 1000 mg/m², on retrouve **58 protocoles prescrits et utilisés** dont 32 contenant le cyclophosphamide et le Mesna et 26 contenant l'ifosfamide. Les taux de non-conformité montrent une utilisation

importante des protocoles considérés comme non-conforme et contenant de l'ifosfamide (NC=62% dans les protocoles avec inclusion vs 47% sur l'ensemble) et inversement sur les protocoles contenant du cyclophosphamide (56% vs 76%). Néanmoins, comme pour l'ensemble des protocoles, ces cas incluant des patients ne sont non-conformes que pour des raisons de décalage chronologique initial.

Notre EPP a permis la mise en évidence d'un taux de non-conformité important pour les protocoles incluant des OP et du Mesna.

La suite logique a ce travail a été de standardiser les protocoles utilisés afin que, pour toutes informatisations de nouveaux protocoles, il n'y ait pas de questions à se poser pour sa création et qu'il n'y ait pas de doutes sur sa conformité.

Évidemment le but de la standardisation étant d'homogénéiser, les 15 protocoles considérés comme conformes, l'idée a été de sortir le nombre le plus faible correspondant à nos besoins.

B. Standardisation des protocoles intégrant du Mesna et des OP

1. Matériels et méthodes

Nous avons, dans un premier temps, évalué la possibilité d'appliquer le protocole 10, sortant de l'EPP comme étant le protocole conforme le plus utilisé à l'ensemble des protocoles du centre et évaluer ainsi le pourcentage de correction possible des non-conformités.

Nous avons ensuite synthétisé cette standardisation sous la forme d'un logigramme permettant d'informatiser les nouveaux protocoles de manière conformes.

2. Résultats

Le protocole 10, décrit dans le dossier du CNHIM se démarque par une certaine souplesse sur l'heure de démarrage et sur la dose :

A savoir :

- Heure de début -15min à 0min (soit simultanément que l'OP)
- Dose totale du Mesna de 100% à 120%

Sachant que :

- 5% des protocoles non conformes IFO et 16% CYCLO étaient dû à une non-conformité de dose de Mesna **dépassant 120%**
- 84% étaient du strictement à une non-conformité du schéma pour le CYCLO et 95% pour l'IFO.

L'utilisation du protocole 10 semble parfaitement indiqué pour standardiser nos prescriptions et nous a permis d'émettre les propositions suivantes :

- ➔ **Propositions de bloquer de 100% à 120% de la dose d'OP**
- ➔ **Propositions de démarrer de -15min à 0 avant l'OP**
- ➔ **Arrêt maximum 12h après la fin de l'OP**

De ces recommandations nous avons ainsi pu définir le diagramme suivant

PROTOCOLE DE PRESCRIPTION DE MESNA ET OXAZAPHOSPHORINES CHEZ L'ADULTE ET L'ENFANT

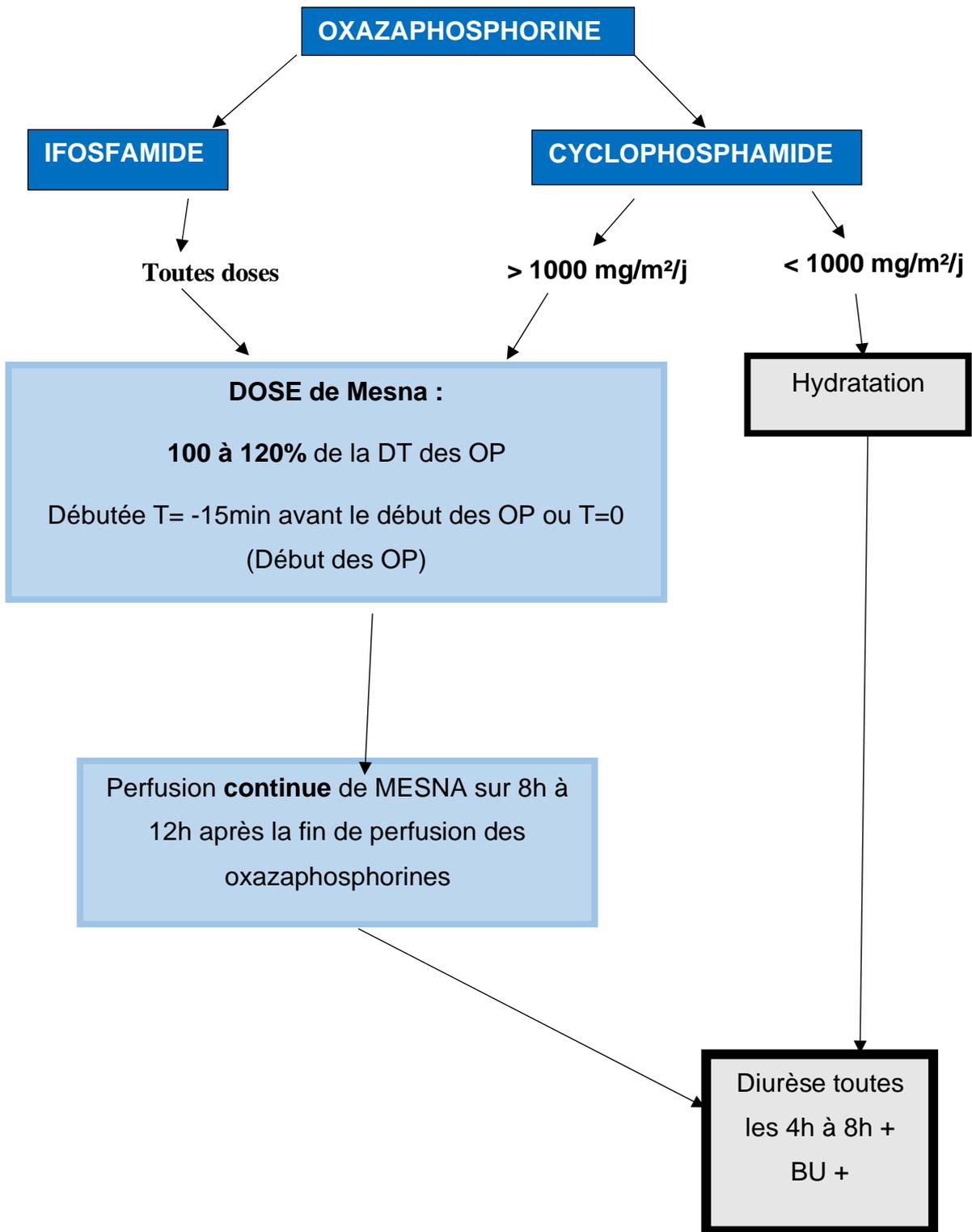


Figure 22 : Diagramme de synthèse d'une prescription conforme de Mesna

3. Discussion / Conclusion

Le logigramme en cours de validation permettra d'assurer l'informatisation de protocoles conformes incluant le Mesna en cadrant selon le schéma (heure de début et heure de fin) et la dose.

La validation d'une proposition de protocole unique semble simpliste mais est finalement cohérent avec la typologie de patients et de pathologies reposant sur des chimiothérapies à fortes doses et au long cours. Par conséquent la validation d'un schéma de Mesna de type « long cours » est justifiée.

L'utilisation de ce protocole permettrait de rendre conforme plus de 80% des protocoles actuels.

Le reste des protocoles présentant des doses très importantes de Mesna et/ou des schémas trop particuliers (début plusieurs heures à l'avance et fin plus de 24h après) seront en revanche analysés au cas par cas.

Cette étape de standardisation a permis de définir les paramètres essentiels permettant d'assurer une conformité future aux protocoles intégrant des OP et nécessitant un uro-protecteur

Néanmoins, se limiter au cadre du Mesna en IV serait omettre l'existence de switch vers la voie orale pour des sorties imprévues de patient avant la fin de l'administration du Mesna.

C. Informatisation d'une ordonnance automatisée permettant le switch IV → Per Os du Mesna en cas de départ anticipé du patient

L'intégralité des protocoles contenant des OP sont prescrits avec une forme IV du Mesna.

Malheureusement, certains patients expriment le désir de partir dès la fin de leur chimiothérapie d'OP sans attendre la fin du Mesna IV pouvant, pour certains protocoles durer de nombreuses heures et nécessiter une nuit d'hospitalisation supplémentaire.

Dans ce contexte et suite à une prescription de sortie ayant entraîné un surdosage d'une forme orale de Mesna, il a été décidé d'informatiser et d'automatiser la prescription du Mesna.

1. Matériels et Méthodes

Une première étape de recherche bibliographique a été nécessaire pour déterminer 3 points clés, liés à la pharmacocinétique différente de la forme IV et de la forme orale, à savoir :

- Le moment d'introduction de la voie orale suite à l'arrêt de la voie IV
- La dose, en lien avec la biodisponibilité
- L'intervalle de prise

Une fois ces données collectées, (21–24) La création d'un fichier Excel automatisant le calcul des données de prescription a été créé.

2. Résultats

Plusieurs bibliographies nous ont permis de définir les points clé suivants :

- Le moment d'introduction de la voie orale suite à l'arrêt de la voie IV : 2H après
- La dose, en lien avec la biodisponibilité : Dose PO = Dose IV x 2
- L'intervalle de prise de 6H

La feuille de calcul Excel permettant d'automatiser les calculs de doses a ainsi été créer (figure 23).

Plusieurs données issues du protocole initial sont nécessaires :

- La Surface Corporelle du Patient
- La posologie journalière en Mesna
- Le volume d'hydratation
- L'heure théorique de fin vs l'heure désirée anticipée du départ

SC du patient	1,7	m2		
Posologie journalière en Mesna	2160	mg/m2/J		
Hydratation	2	L/m2/J		
	Date	Heure		
Heure de fin théorique de l'IV	11/05/2022	10:00	11/05/2022 10:00	
Heure de fin anticipée de l'IV	10/05/2022	13:00	10/05/2022 13:00	
MESNA IV				
Durée restante	0,9	jour(s)	soit	21 heure(s)
Dose restante	3213	mg		
Volume Restant	2,975	L		
Relai Per Os				
Dose de Mesna Per Os	6426	mg		
Nombre de Prises	4			
Soit dose théorique / prise	1606,5		soit	2 comprimé(s) en 600mg
Soit dose arrondie / prise	1600			1 comprimé(s) en 400mg

Figure 23 : Outil permettant le calcul automatique des doses de Mesna nécessaires au relai per os

L'exemple montre ainsi que, pour un patient de 1,7 m2 recevant 2160 mg/m2 de Mesna en IV dans le cadre de son protocole devra recevoir, s'il décide de partir le 10/05 à 13h au lieu du 11/05 à 10h (soit 21 heures avant la fin de la perfusion), 4 prises de 1600mg en commençant 2 heures après la fin de la perfusion. En y associant une hydratation par voie orale de presque 3L sur les 21 heures.

3. Discussion / Conclusion

L'outil de calcul de relais de dose orale du Mesna facilite la prescription du Mesna par voie orale lors de la sortie du patient. Il se base sur la littérature et est cohérent avec les données pharmacocinétiques du Mesna.

Cet outil permet d'assurer l'effet uroprotecteur du Mesna et de diminuer les risques d'inefficacité ou de surdosage.

Bien qu'il simplifie les calculs de doses cet outil nécessite une surveillance de certaines données pouvant être source d'erreur.

Cet outil est en cours de validation par l'équipe médicale et pharmaceutique. Il sera intégré une fois validé.

IV. Conclusion générale

L'évaluation des pratiques de prescription au sein du centre Oscar Lambret a mis en évidence un pourcentage important de non-conformité par rapport aux protocoles considérés comme conformes.

Une analyse fine met néanmoins en évidence des déviations faibles vis-à-vis des recommandations et permet d'envisager une correction en bornant la dose de Mesna de 100% à 120%, en commençant l'injection à 15min avant l'OP ou à $t=0$ et en limitant l'administration à 12 heures maximum après la fin de la perfusion d'OP.

Ce schéma permet de suivre un arbre décisionnel clair et simplifié afin d'éviter tout risque de confusion qui peut conduire à des potentiels effets indésirables ou à une non-efficacité du traitement.

Se limiter à maîtriser la prescription en IV serait néanmoins omettre l'existence de relai imprévu en cas de départ anticipée du patient.

Ce relai, marqué par des caractéristiques PK cinétiques différentes de la voie orale devait être cadré.

Dans ce sens, un outil de calcul de dose a été informatisé afin de simplifier la prescription de ce type de switch non détaillé dans la littérature.

Le logigramme proposé permettra d'assurer la conformité future des protocoles des OP incluant le Mesna sur le logiciel de prescription.

Bibliographie

1. Pourquier P. Agents alkylants. *Bull Cancer (Paris)*. 1 nov 2011;98(11):1237-51.
2. Cyclophosphamide Pathway, Pharmacodynamics [Internet]. PharmGKB. [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA2035>
3. Cyclophosphamide Pathway, Pharmacokinetics [Internet]. PharmGKB. [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA2034>
4. Ifosfamide Pathway, Pharmacokinetics [Internet]. PharmGKB. [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA2037>
5. Ifosfamide Pathway, Pharmacodynamics [Internet]. PharmGKB. [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA2038>
6. Boddy AV, Yule SM. Metabolism and Pharmacokinetics of Oxazaphosphorines. *Clin Pharmacokinet*. 2000;38(4):291-304.
7. Traxer O, Desgrandchamps F, Sebe P, Haab F, Duc AL, Gattegno B, et al. Cystite hémorragique : étiologie et traitement. *Prog En Urol*. 2001;11.
8. Lawson M, Vasilaras A, De Vries A, MacTaggart P, Nicol D. Urological implications of cyclophosphamide and ifosfamide. *Scand J Urol Nephrol*. août 2008;42(4):309-17.
9. Takamoto S, Sakura N, Yashiki M, Kojima T. Inactivation of acrolein by sodium 2-mercaptoethanesulfonate using headspace-solid-phase microextraction gas chromatography and mass spectrometry. *J Chromatogr B*. juill 2003;791(1-2):365-9.
10. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit de Mesna [Internet]. [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0206735.htm>
11. UROMITEXAN_PM_AUG062013_FR.pdf [Internet]. [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: https://www.baxter.ca/sites/g/files/ebysai1431/files/2019-01/UROMITEXAN_PM_AUG062013_FR.pdf
12. Auckland: Springer Nature B.V. Mesna: Anaphylaxis: case report. *React Wkly*. 2017;(1633):474-.
13. Matz EL, Hsieh MH. Review of Advances in Uroprotective Agents for Cyclophosphamide- and Ifosfamide-induced Hemorrhagic Cystitis. *Urology*. 1 févr 2017;100:16-9.

14. Dorosz P, Vital Durand D, Le Jeune C. Guide pratique des médicaments. 41e éd. Paris: Maloine; 2021.
15. Table 3 . ASCO guidelines for the use of mesna during cyclophosphamide/Ifosfamide [Internet]. ResearchGate. [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/ASCO-guidelines-for-the-use-of-mesna-during-cyclophosphamide-or-ifosfamide-chemotherapy_tbl1_266570287
16. Husson MC. CNHIM. 7e édition. Vol. Volume 34 ,. CNHIM; 2013. 598 p.
17. Critères d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_438005/fr/criteres-d-evaluation-des-pratiques-professionnelles-epp
18. Robinson D, Schulz G, Langley R, Donze K, Winchester K, Rodgers C. Evidence-based practice recommendations for hydration in children and adolescents with cancer receiving intravenous cyclophosphamide. *J Pediatr Oncol Nurs Off J Assoc Pediatr Oncol Nurses*. juill 2014;31(4):191-9.
19. Marshall A, McGrath C, Torigian D, Papanicolaou N, Lal P, Tweed CK. Low-Dose Cyclophosphamide Associated with Hemorrhagic Cystitis in a Breast Cancer Patient. *Breast J*. 2012;18(3):272-5.
20. Ahn JS, Park S, Im SA, Yoon SS, Lee JS, Kim BK, et al. High-dose Versus Low-dose Cyclophosphamide in Combination with G-CSF for Peripheral Blood Progenitor Cell Mobilization. *Korean J Intern Med*. sept 2005;20(3):224-31.
21. Goren MP, McKenna LM, Goodman TL. Combined intravenous and oral mesna in outpatients treated with ifosfamide. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1997;40(5):371-5.
22. Goren MP, Anthony LB, Hande KR, Johnson DH, Brade WP, Frazier MW, et al. Pharmacokinetics of an intravenous-oral versus intravenous-mesna regimen in lung cancer patients receiving ifosfamide. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. févr 1998;16(2):616-21.
23. Smith PF, Booker BM, Creaven P, Perez R, Pendyala L. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mesna-mediated plasma cysteine depletion. *J Clin Pharmacol*. déc 2003;43(12):1324-8.
24. Goren MP, Epelman S, Bush DA. Urine mesna excretion after intravenous and oral dosing in ifosfamide-treated children. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1 sept 2004;54(3):237-40.

Annexe N°1 Source Dorosz

Cancérologie Hémopathies malignes 469

Cytoprotecteurs (I) :
Protecteur de la muqueuse vésicale

Mesna *Liste II-Coll-Préscription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie*

UROMITEXAN Injectable ^a	15 amp. 4 ml = 400 mg Fl. 10 ml = 1 000 mg Fl. 50 ml = 5 000 mg	En perfusion IV : posologie ci-dessous
UROMITEXAN Comprimés	10 cp. séc. 400 mg 10 cp. séc. 600 mg	Par voie orale : posologie ci-dessous

Contre-indications
Hypersensibilité aux molécules contenant des radicaux thiols

Propriétés

- Antidote de l'acroléine (métabolite irritant pour la muqueuse vésicale formé au cours des biotransformations des oxaphosphorines type cyclophosphamide ou ifosfamide, et entraînant des cystites hémorragiques parfois graves, avec risque d'évolution mortelle ou de fibrose vésicale lors de l'utilisation à forte dose des oxaphosphorines)
- Oxydation dans le plasma en dimesna, puis réduction au niveau rénal en mesna qui neutralise l'acroléine en formant un thio-ester stable et soluble éliminé par les urines

Indications

- Prévention de la toxicité vésicale des oxaphosphorines (cyclophosphamide à fortes doses, ifosfamide quelle que soit la dose)

Mode d'emploi et posologie

- *En perfusion IV* (administrer après dilution dans 100 ml de soluté salé isotonique) :
 - 1^{re} modalité : 60 % de la dose d'oxaphosphorine (1/3 au début de leur administration, 1/3 après 4 heures, et le dernier 1/3 après 8 heures)
 - 2^e modalité : 100 % de la dose d'oxaphosphorine en perfusion IV continue débutant 15 minutes avant la perfusion d'oxaphosphorine et prolongée 8 à 12 heures après
- *Par voie orale* :
 - Ifosfamide < 1,5 g/m²/jour ou cyclophosphamide < 600 mg/m²/jour : administration orale de mesna à 120 % de la dose d'oxaphosphorine (1/3 de cette dose 2 heures avant l'administration d'oxaphosphorine, puis 2 heures après et 6 heures après)
 - Ifosfamide > 1,5 g/m²/jour ou cyclophosphamide > 600 mg/m²/jour : après perfusion concomitante de courte durée ≥ 4 heures d'oxaphosphorine et de mesna à environ 1/3 de la dose d'oxaphosphorine, administrer le mesna *per os* en fin de perfusion au double de la dose IV, en répétant cette dose 4 heures plus tard

Effets indésirables (rares)

- Réactions pseudo-allergiques plus fréquentes chez le patient ayant une maladie auto-immune (rash cutané, prurit, urticaire, œdème, hypotension, tachycardie, élévation des transaminases), nausées, vomissements, diarrhée, céphalées, fatigue, douleurs des membres et arthralgies, irritabilité, dépression, rares cas d'encéphalopathie réversible à l'arrêt (par voie veineuse en association avec l'ifosfamide et habituellement en cas d'insuffisance rénale, mais non formellement imputés au mesna)
- En cas d'injection IV directe (à proscrire) : risque de réaction inflammatoire locale

Annexe N°2 Source bibliographique ASCO

Table 1. Summary of Updated Recommendations for Use of Chemo- and Radioprotectants (continued)

Recommendation Category	2008 Recommendation
Use of palifermin*	
Autologous hematopoietic stem-cell transplantation	Palifermin is recommended for use in patients undergoing autologous stem-cell transplantation for a hematologic malignancy with a total body irradiation conditioning regimen to decrease the incidence of severe mucositis; there are insufficient data to recommend the routine use of palifermin for patients undergoing autologous stem-cell transplantation for a hematologic malignancy where the conditioning regimen is chemotherapy only
Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation	Palifermin may be considered for use in patients undergoing myeloablative allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation with a total body irradiation-based conditioning regimen; there are insufficient data to recommend its use in myeloablative conditioning regimens consisting of chemotherapy alone in this setting
Dose and administration of palifermin with hematopoietic stem-cell transplantation	Palifermin should be administered intravenously at 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ daily for 3 days preceding the start of the conditioning regimen and 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ daily for 3 days beginning on the day of stem-cell infusion; it should not be administered within 24 hours of the initiation of the conditioning regimen
Non-stem-cell transplantation and solid tumors	There are insufficient data to recommend the use of palifermin in the non-stem-cell transplantation setting, or for use in the treatment of solid tumors
Use of mesna	
With ifosfamide	
Mesna dosing with standard-dose ifosfamide	No change from 2002; it is suggested that the daily dose of mesna be calculated to equal 60% of the total daily dose of ifosfamide, administered as three bolus doses given 15 minutes before and 4 and 8 hours after administration of each dose of ifosfamide, when the ifosfamide dose is less than 2.5 $\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ administered as a short infusion; for use with continuous-infusion ifosfamide, mesna may be administered as a bolus dose equal to 20% of the total ifosfamide dose followed by a continuous infusion of mesna equal to 40% of the ifosfamide dose, continuing for 12 to 24 hours after completion of the ifosfamide infusion
Mesna dosing with high-dose ifosfamide	No change from 2002; there is insufficient evidence on which to base a recommendation for the use of mesna with ifosfamide doses in excess of 2.5 $\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$; the efficacy of mesna for urothelial protection with very high-dose ifosfamide has not been established; given the longer half-life of ifosfamide in these dosages, more frequent and prolonged mesna dosage regimens may be necessary for maximum protection from urotoxicity
Mesna administration by the oral route	No change from 2002; mesna tablets have been approved by the FDA to prevent hemorrhagic cystitis in patients receiving ifosfamide chemotherapy; the recommended dose and schedule is to administer mesna as an IV bolus injection in a dosage equal to 20% of the ifosfamide dosage (weight/weight) at the time of ifosfamide administration; mesna tablets are given orally in a dosage equal to 40% of the ifosfamide dose at 2 and 6 hours after each dose of ifosfamide; the total daily dose of mesna is 100% of the ifosfamide dose; patients who vomit within 2 hours of taking oral mesna should repeat the dose or receive IV mesna; the dosing schedule should be repeated on each day that ifosfamide is administered
Mesna use with cyclophosphamide	No change from 2002; mesna plus saline diuresis or forced saline diuresis is recommended to decrease the incidence of urothelial toxicity associated with high-dose cyclophosphamide in the setting of stem-cell transplantation
Surveillance of patients receiving ifosfamide and/or cyclophosphamide and mesna	No change from 2002; there are insufficient data to make a recommendation regarding specific monitoring for hemorrhagic cystitis in patients receiving mesna to ameliorate ifosfamide or high-dose cyclophosphamide-associated urothelial toxicity; recommendations for monitoring reflect the design of clinical trials involving mesna use and the opinion of the panel

Abbreviations: LVEF, left ventricular ejection fraction; IV, intravenous; FDA, US Food and Drug Administration.
*This topic is new to the guideline.

pas avec les poches PVC et les tubulures.

De même, il ne faut pas perfuser de mesna en même temps que de l'érythromycine, de l'aminophylline, de l'oxytétracycline, de l'épirubicine ou du Lipiodol®.

2.2.2. Recommandations de la SFPO

Non renseigné

3. Propriétés pharmacologiques

3.1. Mécanisme d'action

L'uroprotection se fait à 2 niveaux par formation de thio-éthers stables : inhibition de la production locale d'acroléine par stabilisation de la transformation des métabolites 4-hydroxy-oxazaphosphorines et blocage de l'acroléine formée, dans les urines.

Le mesna ne modifie pas l'activité du cyclophosphamide et de l'ifosfamide.

3.2. Pharmacocinétique

Après administration orale, l'absorption digestive est rapide (dès la 2^{ème} heure). La biodisponibilité de la forme orale est de 50 %.

La transformation (90 %) est rapide en mesna-disulfure ou dimesna, qui est réduit en mesna dans l'épithélium tubulaire rénal.

L'élimination se fait par voie urinaire totale. La demi-vie d'élimination varie de 0,36 à 0,85 heure. La demi-vie apparente d'élimination du dimesna est d'environ 1,2 heure.

L'uroprotection par voie injectable est immédiate et dure 4 heures. Par voie orale, elle est obtenue dès la 2^{ème} heure.

4. Indications/Utilisations

4.1. AMM

Le mesna est indiqué pour prévenir la toxicité urinaire vésicale des oxazaphosphorines, quelle que soit la dose pour l'ifosfamide et dès 600 mg/m² pour le cyclophosphamide.

5. Mode d'administration / Posologies

5.1. Voie orale

5.1.1. Mode d'administration

La prise d'aliments n'affecte pas la biodisponibilité de la voie orale.

La posologie est adaptée avec les comprimés sécables de 400 et 600 mg, par palier de 200 mg. La dose *per os* est le double de celle par voie parentérale.

5.1.2. Posologies

La voie orale est généralement utilisée en relais de la voie intraveineuse pour prolonger les taux urinaires de mesna.

→ Adulte

Les schémas posologiques possibles sont en fonction des doses d'oxazaphosphorine : ifosfamide : toutes doses, et cyclophosphamide > 600 mg/m²/j :

- après une perfusion concomitante de courte durée (≤ 4 heures) de mesna et d'oxazaphosphorine à habituellement 1/3 de 100-120 % de la dose de l'anticancéreux, il convient d'administrer en fin de perfusion une 1^{ère} dose orale de mesna au double de la dose IV et une deuxième dose équivalente 4 heures plus tard ;

- à la fin d'une perfusion de longue durée de l'anticancéreux (≥ 4 heures et particulièrement les perfusions continues) en présence de mesna à 100 % de la dose d'oxazaphosphorine, l'uroprotection peut être poursuivie en administrant le mesna par voie orale à 40 % de la dose de l'oxazaphosphorine 2 heures, 6 heures voire 10 heures après l'administration IV concomitante de l'anticancéreux et du mesna.

→ Enfant

La dose de mesna oral est calculée par rapport à la dose d'oxazaphosphorine selon les mêmes modalités que chez l'adulte.

Il peut cependant être nécessaire de raccourcir l'intervalle entre 2 doses et/ou d'augmenter le nombre individuel de doses pour compenser la fréquence de mictions plus importante chez l'enfant. La prudence est recommandée dans ce cas, les concentrations urinaires et la demi-vie du mesna n'ayant pas été précisées en pédiatrie.

5.2. Voie injectable

5.2.1. Mode d'administration

Le mesna peut être administré :

- en perfusion courte de 30 minutes ou en perfusion continue,
- en injection lente SC (> 15 min), avec une biodisponibilité équivalente à la voie IV.

La durée du traitement par le mesna doit être égale à la durée du traitement par l'oxazaphosphorine

augmentée du temps nécessaire pour que les concentrations des métabolites urinaires des cytotoxiques descendent à un niveau infratoxique c'est-à-dire au moins 4 heures plus tard, et dans les schémas en perfusion continue jusqu'à 8 et 12 heures plus tard.

5.2.2. Posologies

Chez les malades présentant des vomissements, malgré un traitement prophylactique anti-émétique optimal, ou qui sont susceptibles de ne pas adhérer au traitement, il est indispensable de maintenir une perfusion IV de mesna.

La posologie préconisée par l'AMM est de 60 % de la dose d'oxazaphosphorine administrée. En réalité, la posologie administrée est souvent de 100 % à 120 % de la dose d'oxaza-phosphorine.

- Le schéma classique comporte l'administration IV après dilution d'un tiers de la dose dès le début de l'administration de l'oxazaphosphorine, du second tiers 4 heures plus tard et du dernier tiers 8 heures après la première administration.

- Le mesna peut également être utilisé en perfusion IV continue débutant en même temps ou 1/4 d'heure avant la d'ifosfamide ou de cyclophosphamide et se prolongeant 8 à 12 heures après la fin de celle-ci.

Les ampoules dosées à 400 mg ne comportant pas d'alcool benzyle dans ses excipients, devra être préférée en cas d'administration en pédiatrie.

6. Contre-indications / Précautions d'emploi

6.1. Contre-indications

- * Grossesse - Allaitement.
- * Hypersensibilité au médicament ou aux molécules contenant des radicaux thiols, en particuliers chez les malades souffrant d'une maladie auto-immune.

6.2. Précautions d'emploi

- * Chez les malades cancéreux présentant une maladie auto-immune, l'utilisation de mesna ne peut s'effectuer que sous stricte surveillance médicale.

- * En cas de vomissement, recourir à la voie parentérale. Si les vomissements interviennent dans les 2 heures qui suivent la prise, une injection doit absolument être faite.

Annexe N°4 Source bibliographique RCP

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

UROMITEXAN 5 g/50 ml, solution injectable pour perfusion en flacon

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Mesna 5000,00 mg
Pour un flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Prévention de la toxicité urinaire des oxazaphosphorines (cyclophosphamide et ifosfamide).

4.2. Posologie et mode d'administration

Uromitexan 5 g/50 ml peut s'employer selon les mêmes modalités chez l'adulte et chez l'enfant.

La posologie est habituellement fixée à 60 % de la dose d'oxazaphosphorines (cyclophosphamide à fortes doses, ifosfamide) administrée.

Le schéma classique comporte l'administration intraveineuse, après dilution (cf. précautions d'emploi) d'un tiers de la dose dès le début de l'administration de l'oxazaphosphorine, du second tiers 4 heures plus tard et du dernier tiers 4 heures plus tard (soit 8 heures après la première administration).

Uromitexan peut également être utilisé en perfusion intraveineuse continue débutant 1/4 d'heure avant la perfusion chimiothérapique et se prolongeant 8 à 12 heures après la fin de celle-ci, la dose totale de Mesna atteignant - voire dépassant - 100 % de la dose d'oxazaphosphorine utilisée.

Pour des doses supérieures à 2 g/m²/jour, les risques potentiels de ce médicament ne sont pas connus.

4.3. Contre-indications

Chez des malades porteurs de maladies auto-immunes, on a observé de rares cas de réactions cutanées de type allergique plus ou moins intenses. Les symptômes sont variables, d'intensité moyenne ("rash" parfois de type maculaire, accompagné d'une sensation de brûlure intense et de démangeaisons), ou sévère ("rash" généralisé ou plaques érythémateuses, œdème) et sont parfois accompagnés d'une forte fièvre, de tachycardie, d'hypotension et/ou d'une élévation des transaminases.

Chez ces malades, la protection de l'appareil urinaire doit se faire préférentiellement par une hyperhydratation quotidienne associée à la prescription simultanée de diurétiques; cependant, il est possible d'associer l'Uromitexan à l'oxazaphosphorine chez de tels patients à la condition d'évaluer le meilleur rapport bénéfice/risque pour le malade et seulement sous stricte surveillance médicale du sujet.

Réactions allergiques lors d'une administration antérieure d'Uromitexan.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mise en garde:

Quelques cas d'encéphalopathies, toujours spontanément réversibles à l'arrêt du traitement, ont été décrits après utilisation conjointe d'ifosfamide et de mesna. Leur imputabilité n'est actuellement pas établie. Une insuffisance rénale est habituellement retrouvée comme facteur favorisant.

Annexe N°5 Source bibliographique Baxter

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La dose d'UROMITEXAN (mesna) varie en fonction de la dose concomitante d'oxazaphosphorines administrée à un patient.

L'administration d'UROMITEXAN doit être effectuée le même jour que l'administration des oxazaphosphorines.

En cas d'ajustement de la dose d'oxazaphosphorines, il faut également ajuster la dose de mesna pour maintenir le rapport mesna/oxazaphosphorine.

Dose recommandée et adaptation posologique

Injection intraveineuse

UROMITEXAN doit être injecté par voie intraveineuse (bolus) à une dose représentant 20 % (p/p) de celle de l'oxazaphosphorine respective au temps 0 (c.-à-d. à l'administration de l'agent cytostatique), puis 4 et 8 heures plus tard. Avec IFEX (ifosfamide), la dose habituelle d'UROMITEXAN (mesna) se chiffre entre 10 et 12 mg/kg par voie i.v. aux temps 0, 4 et 8 heures après la dose d'IFEX. La dose quotidienne totale d'UROMITEXAN équivaut à 60 % de la dose d'IFEX (voir les sections **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** des monographies des produits Procytox et Ifex).

Dans le traitement des enfants, et particulièrement à raison de très fortes doses, notamment celles qui sont nécessaires à la préparation des patients à des transplantations de moelle osseuse, les doses d'UROMITEXAN doivent être administrées à 0, 1, 3, 6, 9 et 12 heures ou la posologie peut être respectivement augmentée à 30 % de la dose d'oxazaphosphorine.

Voie orale – Ampoules d'UROMITEXAN uniquement

Les fioles à doses multiples de 10 mL et 50 mL ne devraient pas être administrées par voie orale.

UROMITEXAN peut être administré par voie orale, à titre d'exemple, chez les patients dont les veines ne sont pas en bon état. UROMITEXAN est alors administré soit en doses calculées à 20 % de celles de l'oxazaphosphorine au temps 0 par voie parentérale suivies de doses orales à 40 % de celles de l'oxazaphosphorine après 4 et 8 heures, avalé dans du jus ou du cola, soit en 3 doses orales à 40 % de celles de l'oxazaphosphorine aux temps 0, 4 et 8 heures.

Annexe N°6 Fichier Excel classement des protocoles non conformes de l'Ifosfamide :

PROTOCOLE IFO NON CONFORMES	PEDIATRIE	ADULTE	NC-DOSE	NC-SCHEMA	COMMENTAIRE
ATRT2009 / Cisplatine - Etopophos - Ifosfamide / Enfant < 1an et/ou < 10 kg	X			X	POURSUIVRE 24H ET COMMENCER 30 MIN AVANT IFO
ATRT2009 / Cisplatine - Etoposide - Ifosfamide / Enfant >10kg et > 1an	X		X		NE RESPECTE PAS LE % TOTAL DE MESNA PAR RAPPORT A L'IFO
EURO EWING 2012 / Cure VIDE	X			X	MESNA COMMENCE 5 MIN AVANT IFO
EURO EWING99 / VIDE Adulte / VINCRISTINE+IFOSFAMIDE+DOXORUBICINE+ETOPOSIDE		X		X	MESNA COMMENCE 30 MIN AVANT IFO
HD-PEI / PHOSPHATE D'ETOPOSIDE - CISPLATINE - IFOSFAMIDE / PEDIATRIE	X			X	MESNA POURSUIVRE 24H
I.C.E - ATRT <1an <10kg	X			X	MESNA COMMENCE 1H AVANT IFO
OS 2006 / DOXORUBICINE - IFOSFAMIDE / Toxicité Auditive au Cisplatine	X			X	MESNA COMMENCE 6H AVANT IFO
PROTOCOLE API-AI / Cure AI / DOXORUBICINE + IFOSFAMIDE		X		X	MESNA COMMENCE 30 MIN AVANT IFO
PROTOCOLE API-AI / Cure API / DOXORUBICINE + CISPLATINE+IFOSFAMIDE		X		X	MESNA COMMENCE 30 MIN AVANT IFO
PROTOCOLE API-AI / Cure CISPLATINE + IFOSFAMIDE		X		X	MESNA COMMENCE 30 MIN AVANT IFO
PROTOCOLE API-AI / Cure ETOPOSIDE + IFOSFAMIDE		X		X	MESNA COMMENCE 30 MIN AVANT IFO
PROTOCOLE MTX / HOSPI / IFOSFAMIDE - ETOPOSIDE / MAUVAIS REPONDEUR / patient > 25 ans		X		X	MESNA COMMENCE 30 MIN AVANT IFO
PROTOCOLE "VIP" - Enfants de 6 à 12 mois ou Poids < 10 kg	X			X	MESNA COMMENCE 30 MIN AVANT IFO
RMS 2005 / Cure IVA		X		X	MESNA COMMENCE 30 MIN AVANT IFO
RMS 2005 / Cure IVA / Enfants > 1 an et Poids > 10 kg	X			X	MESNA COMMENCE 30 MIN AVANT IFO
RMS 2005 / Cure IVADo / Enfants < 1 an OU < 10 kg	X			X	MESNA COMMENCE 30 MIN AVANT IFO
RMS 2005 / Cure IVADo / Enfants > 1 an et Poids > 10 kg	X			X	MESNA COMMENCE 30 MIN AVANT IFO
TGM 2013 / Cure VIP / IFOSFAMIDE + ETOPOSIDE + CISPLATINE	X			X	MESNA COMMENCE 30 MIN AVANT IFO
TIP 3 jours / Verge / PACLITAXEL + IFOSFAMIDE + CISPLATINE		X		X	MESNA COMMENCE 30 MIN AVANT IFO
TIP 5 jours / Testicule / PACLITAXEL - IFOSFAMIDE - CISPLATINE		X		X	MESNA COMMENCE 30 MIN AVANT IFO
VeIP / Testicule		X		X	MESNA COMMENCE 30 MIN AVANT IFO
V.I.P / Seminome métastatique		X		X	MESNA COMMENCE 30 MIN AVANT IFO
22 PROTOCOLES IFO NON CONFORMES	11	11	1	21	17 PROTOCOLES SUR 22 POUR T= -30 MIN POUR LE MESNA

Annexe N°7 Fichier Excel classement des protocoles non conformes du Cyclophosphamide

PROTOCOLE CYCLO NON CONFORMES	PEDIATRIE	ADULTE	NC-DOSE	NC-SCHEMA	COMMENTAIRE
ATRT2009 / Vincristine - Cyclophosphamide / Poids > 10kg et Age > 1 an	X			X	MESNA 10 MIN AVANT CYCLO
ATRT2009 / Vincristine - Cyclophosphamide / Poids < 10kg et/ou Age < 1 an	X			X	MESNA 10 MIN AVANT CYCLO
ATRT2009 / Vincristine - Cyclophosphamide / Poids < 5kg	X			X	MESNA 10 MIN AVANT CYCLO
BABY UK COMPLET / Poids < 10kg	X		X		MESNA 190% DE DT DE CYCLO
BABY UK COMPLET / Poids > 10kg	X		X		MESNA 190% DE DT DE CYCLO
BEBE SFOP / 3ème cure / Patient > 6 mois	X			X	MESNA 1H AVANT CYCLO
C.A.V (CPC)	X		X	X	MESNA 160% EN 2 INTERVALLES AU LIEU DE PLUSIEURS
C.A.V (CPC) / Enfants entre 5 et 10kg	X			X	MESNA POURSUIVIE 24H
CCG 99703 / INDUCTION	X			X	MESNA 30 MIN AVANT CYCLO
Cy C E 2016 / Patient > 1 an	X		X		MESNA 240% DE DT
CYCLOPHOSPHAMIDE - DOXORUBICINE / Poids > 12kg / S1	X			X	MESNA 30 MIN AVANT CYCLO
CYCLOPHOSPHAMIDE - DOXORUBICINE / Poids > 12kg / S13	X			X	MESNA 30 MIN AVANT CYCLO
CYCLOPHOSPHAMIDE - DOXORUBICINE / Poids > 12kg / S19	X			X	MESNA 30 MIN AVANT CYCLO
CYCLOPHOSPHAMIDE - DOXORUBICINE / Poids > 12kg / S25	X			X	MESNA 30 MIN AVANT CYCLO
CYCLOPHOSPHAMIDE - DOXORUBICINE / Poids > 12kg / S31	X			X	MESNA 30 MIN AVANT CYCLO
CYCLOPHOSPHAMIDE - DOXORUBICINE / Poids > 12kg / S7	X			X	MESNA 30 MIN AVANT CYCLO
EU-RHAB / CyCE + MTX / CYCLOPHOSPHAMIDE 10 mg/kg + CARBOPLATINE 11,1 mg/kg + ETOPOPHOS 2,53 mg	X			X	MESNA 2H AVANT CYCLO
EU-RHAB / VCA + MTX / VINCRISTINE 0,033 mg/kg + CYCLOPHOSPHAMIDE 33,5 mg/kg + DACTINOMYCINE 0,025 mg/m²	X			X	MESNA 30 MIN AVANT CYCLO
EU-RHAB / VCA / VINCRISTINE 1,5 mg/m² + CYCLOPHOSPHAMIDE 1500 mg/m² + DACTINOMYCINE 0,025 mg/m²	X		X	X	MESNA 30 MIN AVANT CYCLO
EURO EWING 99 / Cure VAC		X	X	X	MESNA 133% POURSUIVIE 24H
HR-NBL / RapidCOJEC / Cure C / Poids > 12kg / J20 et J21	X			X	MESNA POURSUIVIE 24H
HR-NBL / RapidCOJEC / Cure C / Poids > 12kg / J60 et J61	X			X	MESNA POURSUIVIE 24H
HR-NBL / RapidCOJEC / Cure C / Poids < 5kg / J20 et J21	X			X	MESNA POURSUIVIE 24H
HR-NBL / RapidCOJEC / Cure C / Poids < 5kg / J60 et J61	X			X	MESNA POURSUIVIE 24H
HR-NBL / RapidCOJEC / Cure C / Poids > 5kg et < 12kg / J20 et J21	X			X	MESNA POURSUIVIE 24H
RMS / Cure VAC / Enfants < 1 an et/ou Poids < > 10 kg	X			X	MESNA 30 MIN AVANT CYCLO
RMS / Cure VAC / Enfants < 3 mois et/ou Poids < 5 kg / Cycle 1 et 2 uniquement	X			X	MESNA 30 MIN AVANT CYCLO
RMS / Cure VAC / Enfants < 3 mois et/ou Poids < 5 kg / Cycle 3 et suivants	X			X	MESNA 30 MIN AVANT CYCLO
RMS / Cure VAC / Enfants > 5 kg et < 10kg / Cycle 1 et 2 uniquement	X			X	MESNA 30 MIN AVANT CYCLO
RMS / Cure VAC / Enfants > 5 kg et < 10kg / Cycle 3 et suivants	X			X	MESNA 30 MIN AVANT CYCLO
SIOP 2001 / CYCLOPHOSPHAMIDE - DOXORUBICINE / Poids < 12kg	X			X	MESNA 30 MIN AVANT CYCLO
SIOP 2001 / CYCLOPHOSPHAMIDE - DOXORUBICINE / Poids > 12kg	X			X	MESNA 30 MIN AVANT CYCLO
TUMEURS RHABDOIDES / Cyclophosphamide - Carboplatine - Phosphate d'Etoside / Enfants < 1 an	X			X	MESNA 2H AVANT CYCLO
TUMEURS RHABDOIDES / Cyclophosphamide - Carboplatine - Phosphate d'Etoside / Enfants > 1 an	X			X	MESNA 2H AVANT CYCLO
TUMEURS RHABDOIDES / Vincristine - Doxorubicine - Cyclophosphamide / Enfants < 1 an	X			X	MESNA 3H AVANT CYCLO
TUMEURS RHABDOIDES / Vincristine - Doxorubicine - Cyclophosphamide / Enfants entre 1 et 3 ans	X			X	MESNA 3H AVANT CYCLO
TUMEURS RHABDOIDES / Vincristine - Doxorubicine - Cyclophosphamide / Enfants > 3 ans	X			X	MESNA 3H AVANT CYCLO
VINORELBINE - CYCLOPHOSPHAMIDE - TEMSIROLIMUS	X		X	X	MESNA 66% DE DT ET ADMINISTRER 1H AVANT CYCLO
38 PROTOCOLES DE CYCLO NON CONFORMES	37	1	6	35	16 PROTOCOLES SUR 38 POUR T= -30 MIN POUR LE MESNA

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2021/2022

Nom : Benabderrahmane

Prénom : Nesrine

Titre de la thèse : AMELIORATION DES PRATIQUES DE PRESCRIPTION ET D'ADMINISTRATION DU MESNA DANS UN CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER

Mots-clés : Mesna, cyclophosphamide, ifosfamide, protocoles cliniques, sociétés savantes, référencement, calcul des posologies, normes de référence.

Résumé :

Contexte : Le Mesna est un antidote utilisé chez les patients sous chimiothérapies d'oxazaphosphorines pour prévenir les cystites hémorragiques. De nombreux protocoles existent au centre présentant des caractéristiques variables en termes de dose, d'heure de début et de durée d'injection.

Méthode : Pour contrôler la conformité de ces protocoles, une EPP a été réalisée afin de confronter ces protocoles à ceux validés (RCP, Dorosz, Dossier du CNHIM, recommandation de l'ASCO). Cette étape était nécessaire à la proposition de protocoles standardisés assurant la conformité des nouvelles informations de schémas incluant une OP. Enfin, la situation des relais IV → Per Os a été étudiée afin d'offrir un outil d'aide à la prescription sécurisée.

Résultats :

Des taux importants de non-conformité ont été relevés aussi bien pour les protocoles contenant de l'ifosfamide (47%) que du cyclophosphamide (76%)

Néanmoins une forte majorité de ces non-conformités ne sont que des divergences mineures par rapport aux protocoles et une standardisation semble réalisable en bornant la dose de Mesna (100 à 120%), l'heure de début d'administration (-15min/T0) et l'heure de fin (maximum 12h après la fin de l'OP).

Enfin, un outil de calcul a été créé afin de déterminer automatiquement le nombre de prises, la dose par prise et le volume d'hydratation en fonction de l'heure de sortie anticipée du patient.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur ODOU Pascal, Pharmacien, Praticien hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Professeur des Universités, Université de Lille

Assesseur(s) : Monsieur le docteur FEUTRY Frédéric, Praticien spécialiste des CLCC, Centre Oscar Lambret

Membre(s) extérieur(s) : Monsieur le Docteur MARCON Frédéric, Pharmacien, Maître de conférences

Des universités, Praticien hospitalier, Université Jules Verne d'Amiens

Madame Le Docteur VASSEUR Michèle Pharmacien, Praticien Hospitalier, Pharmacien responsable UPCC, Pharmacie Centrale CHU de Lille