

CHIMIOThERAPIES : DE LA PRESCRIPTION A L'ADMINISTRATION

III.II. ANALYSE PHARMACEUTIQUE DE LA PRESCRIPTION

Dr. S. Crauste-Manciet, CH St Germain en Laye

Analyse Pharmaceutique de la Prescription

Dr S. Crauste-Manciet.
CH Saint Germain-en-Laye

L'analyse pharmaceutique de la prescription de chimiothérapies doit s'exercer selon deux axes principaux :

- l'analyse clinique
- l'analyse physico-chimique

L'analyse clinique doit prendre en compte la nature de l'association d'anticancéreux par rapport aux données du patient.

L'analyse physico-chimique repose sur l'analyse des données de stabilité des médicaments en fonction du protocole d'administration prescrit.

Ainsi pour être opérationnel le pharmacien doit disposer d'un ensemble de données relatives d'une part aux chimiothérapies (données cliniques et physico-chimiques) et d'autre part au patient nécessitant la constitution préalable de banques de données.

Il est ainsi nécessaire de distinguer 2 phases dans l'analyse pharmaceutique de la prescription:

- une phase préliminaire de constitution de banques de données
- une phase opérationnelle d'analyse proprement dite.

1- Phase préliminaire de constitution de banques de données

La constitution des banques de données doit permettre au moment de l'analyse proprement dite d'étudier chaque critère clinique et physico-chimique en croisant les informations afin de valider la prescription.

1.1 L'analyse clinique

L'analyse clinique porte d'une part sur le protocole de chimiothérapie et d'autre part sur les données relatives au patient.

1.1.1 Les données chimiothérapies

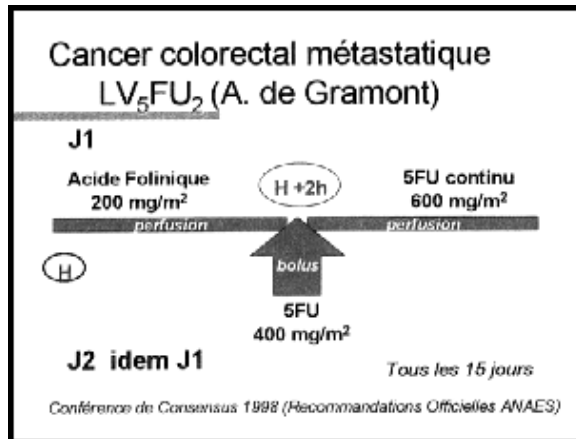
L'objectif de la constitution d'une base de données clinique sur les chimiothérapies est d'obtenir des standards de prescription.

La méthode consiste dans l'élaboration d'un thesaurus de protocoles. Il s'agit de recenser avec les cliniciens les protocoles potentiels en fonction des pathologies tumorales traitées sur l'établissement. De réaliser en parallèle une revue de la littérature nationale et internationale sur les différentes pathologies tumorales et les standards de prise en charge thérapeutique. La confrontation des résultats avec les prescripteurs doit permettre l'élaboration du thesaurus de protocoles en accord avec les consensus locaux (réseaux cancer), nationaux et / ou internationaux.

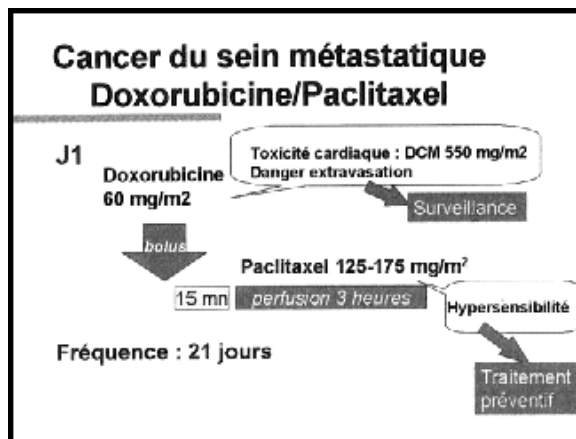
Le thesaurus comportera des fiches individualisées par pathologie tumorale et par protocole. Les principaux items devant être présents sont:

- la nature de chaque principe actif, leur posologie et leur dose cumulée maximale le cas échéant.
- Le schéma chronologique de l'association et la périodicité des cures
- Les données d'adaptation posologique de chaque principe actif en fonction des critères physiopathologiques et/ou de tolérance voire de réponse au traitement.
- Les modalités d'administration de chaque anticancéreux

- Les traitements adjuvants à mettre en oeuvre en intégrant leur chronologie par rapport au protocole de chimiothérapie.
- Les données de surveillance associées à chaque principe actif et à la globalité du protocole.



A titre d'exemple, dans la prise en charge du traitement du cancer colo-rectal métastatique nous retrouverons le protocole de référence LV₃FU₂ (A. De Gramont). Un schéma synoptique intégré à la fiche de ce protocole permet de visualiser les modalités de l'association acide folinique -5 Fluorouracile. De plus, Ici chronologie de l'association et les modalités d'administration (bolus et perfusion continue de 5 Fluorouracile) sont indiquées.



Dans cet autre exemple présentant l'association doxorubine / paclitaxel dans le cancer du sein métastatique, outre les posologies, la chronologie de l'association, et les modalités d'administration, sont indiquées :

- les données à contrôler à l'initiation et à

chaque nouveau traitement. Les antécédents de traitement aux anthracyclines et la radiothérapie doivent être pris en compte dans le calcul de la dose cumulée maximale de doxorubicine.

- Les traitements adjuvants : le risque allergique au paclitaxel nécessite un traitement préventif antiallergique reposant sur une association anti-H1 /anti-H2 /corticoïdes.

- Les données particulières de surveillance comme le risque d'extravasation lié à la doxorubicine.

En dehors du thesaurus de protocoles devant couvrir la grande majorité des prescriptions, il reste indispensable d'élaborer un fichier produit. Ce fichier a pour objectif de permettre l'analyse d'une prescription hors thesaurus.

Ce fichier comporte le recueil de données relatives à chaque anticancéreux, avec notamment :

- les principales indications - les doses usuelles et les doses maximales
- les modalités d'administration
- les toxicités.

1-1-2 Les données patient

L'objectif est d'obtenir une historisation des données individuelles de chaque patient relatives aux traitements reçus, à ses particularités physiopathologiques et à sa tolérance. La méthode repose sur la constitution d'un dossier pharmaceutique patient. Ce dossier doit être constitué en étroite relation avec les cliniciens supposant une participation active du pharmacien aux consultations, aux « staffs » et/ou visites. Le dossier pharmaceutique patient comporte notamment :

- la pathologie traitée
- les facteurs physiopathologiques associés
- l'historique des traitements reçus, avec un suivi particulier des doses cumulées maximales
- les données de réponse et de tolérance aux traitements reçus permettant d'intégrer la justification d'éventuels changements de posologie, de substitution ou de suppression d'un principe actif dans le protocole de référence.

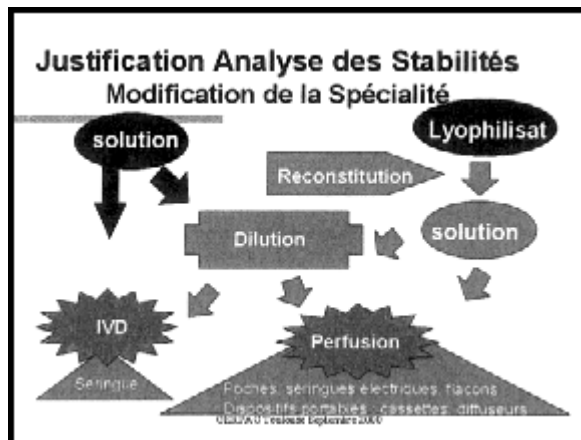
L'importance du croisement des données patient avec le protocole de chimiothérapie est indispensable à l'analyse pharmaceutique de la prescription comme peut en témoigner l'exemple suivant.

Madame X	
<u>Données Patient</u>	
Taille : 165 cm	<u>Prescription</u>
Poids : 115 kg	Carboplatine : AUC 5
Surface corporelle (Du Bois) : 2,19 m ²	= 900 mg (Dose Totale) (Chatelut)
→ Obésité	<u>Analyse Pharmaceutique</u>
	→ Surdosage
	◆ Adaptation posologique chez l'obèse (Bull. Cancer, 08 2000)
	◆ Nouvelle Dose : 673 mg

La posologie de carboplatine (AUC 5) prescrite à cette patiente est tout à fait standard, cependant elle conduit sans la prise en compte de son obésité à un important surdosage. L'analyse pharmaceutique, par la prise en compte de données patient (obésité), a permis de corriger la dose finalement administrée à cette patiente

1-2 L'analyse physico-chimique

L'objectif de l'analyse physico-chimique est de garantir la stabilité des préparations réalisées. La méthode repose sur une analyse bibliographique des données de stabilité de la littérature nationale et internationale. Les résultats obtenus sont directement intégrés au thésaurus permettant pour chaque protocole de proposer la présentation optimale pour chaque anticancéreux.

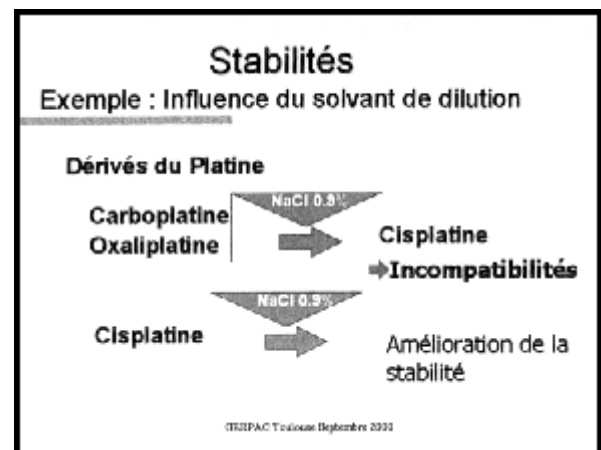


Cette analyse se justifie par la modification de la spécialité pharmaceutique afin de

permettre son adaptation posologique individuelle et son administration. L'analyse de la littérature doit cependant rester très critique afin de garantir les péremptions. Il faut éviter toute extrapolation et notamment l'utilisation de données incomplètes ne permettant pas un jugement éclairé. Les points indispensables à retrouver dans chaque étude sont au minimum :

- la nature de la spécialité utilisée. En effet, il n'est pas possible d'extrapoler les résultats d'une spécialité à l'autre dans la mesure où la composition excipientaire peut être différente.

- Le solvant de dilution. L'influence du solvant de dilution est connue. A titre d'exemple, pour les dérivés du platine, deux comportements différents sont retrouvés en fonction du solvant de dilution. Ainsi, les dérivés carboplatine et oxaliplatine sont instables en présence de chlorure de sodium, ces derniers subissant une substitution nucléophile pouvant conduire à la transformation en cisplatine. Quant au cisplatine, à l'inverse des autres dérivés, il est stabilisé en présence de chlorure de sodium. La présence de chlorures dans le milieu étant nécessaire à la stabilisation de sa structure.



La concentration finale du principe actif contenant. La stabilité du principe actif est très largement influencée par la nature du contenant. De nombreuses interactions sont à prendre en compte tels des phénomènes d'adsorption, d'extraction de composés toxiques, de précipitation ou d'évaporation pouvant conduire à l'apparition de toxicités supplémentaires pour le patient ou à une inefficacité par réduction de la dose. A titre

d'exemple, l'interaction PVC - solvants non aqueux conduisant au relargage de phtalates dans le milieu doit être systématiquement évaluée.

Stabilités	
Exemple : Influence du contenant	
Nature du contenant	⇒ Interactions contenant contenu
verre	Adsorption
plastiques	Extractions
PVC	Phtalates (PVC)
Polyéthylène	Benzothiazoles (latex)
polypropylène	Précipitation
EVA	Evaporation (EVA)
Latex naturels et synthétiques (polyisoprène)	
silicones	

©EBRAC Toulouse Septembre 2000

En l'absence de données démontrant l'absence d'interaction, les principes actifs présentant dans leur composition excipientaire des solvants non aqueux ou des polysorbates devraient être conditionnés dans des contenants exempts de PVC.

- Les conditions de conservation (température, lumière)
- La méthode analytique utilisée, sa validation et la recherche de produits de dégradation.

Ainsi, pour chaque principe actif, il est possible d'établir un fichier produit par spécialité, présentant les durées de stabilité en fonction :

- du solvant de dilution
- des concentrations firmes du principe actif
- du contenant
- des conditions de conservations (température et lumière)

2- Phase opérationnelle

En phase opérationnelle, l'analyse de la prescription doit suivre une chronologie stricte permettant de déboucher sur la validation de la prescription.

Les données cliniques sont tout d'abord évaluées. Concernant le protocole de chimiothérapie prescrit, 2 cas peuvent se présenter :

- le protocole est référencé dans le thesaurus

- le protocole n'est pas référencé dans le thesaurus

Dans le premier cas, le protocole étant référencé et validé en amont, l'analyse porte directement sur la validité du protocole par rapport aux données patient.

Analyse Opérationnelle : Clinique	
Chimiothérapies	Données Patient
protocole référencé ?	historique patient
protocole non référencé : littérature	respect du protocole
pertinence indication	respect des intervalles de cures
associations	doses cumulées
schéma	cohérence dose / patient
doses	surface corporelle
adjuvants	

©EBRAC Toulouse Septembre 2000

Dans le second cas, le protocole n'est pas validé, il est nécessaire de reprendre les données de la littérature afin d'évaluer la pertinence clinique:

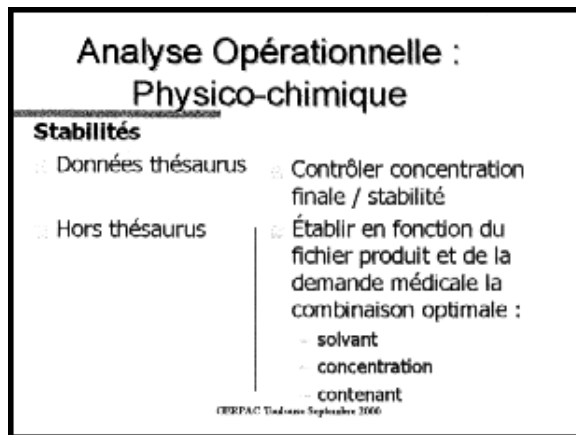
- de l'indication
- de l'association
- du schéma
- des posologies
- des traitements adjuvants

Une fois l'étape de validation du protocole réalisée, il est nécessaire d'analyser les données patient relatives au protocole prescrit. En vérifiant notamment par rapport à l'historique de traitement :

- le respect du protocole initial ou la prise en compte de modification par rapport au protocole initial en fonction de données physiopathologiques et/ou de tolérance.
- La vérification des doses totales et de leur cohérence par rapport au patient (notamment en cas de modification de la surface corporelle) et des doses cumulées.

En dernier lieu, intervient l'analyse physico-chimique des traitements prescrits. Si la prescription intervient dans le cadre du thesaurus, les stabilités sont connues a priori et le contrôle devra porter sur l'adéquation concentration finale / durée de stabilité.

Dans le cadre d'une prescription hors thesaurus, il est nécessaire d'établir la durée de stabilité en fonction du fichier produit et de la demande médicale afin d'obtenir la combinaison optimale solvant/concentration/contenant.



L'analyse de la prescription de chimiothérapie repose sur la constitution de bases de données accessibles au moment de l'analyse permettant d'offrir l'optimum de garanties pour le patient. La mise à jour de ces données doit être dynamique afin d'intégrer en permanence l'évolution des connaissances. L'informatisation de la gestion de ces données serait un outil intéressant afin d'optimiser le temps consacré à l'analyse de ces données. L'investissement pharmaceutique est capital avec un travail essentiel en amont de la phase opérationnelle d'analyse, une implication clinique en amont de la prescription et nécessite une formation spécifique des personnels participants à l'activité de fabrication.

Analyse Clinique : Chimiothérapies

Objectif

- Standards de prescription

Méthode

- Thésaurus de protocoles
- Recensement protocoles avec les cliniciens
- Revue de la littérature
- Confrontation des résultats