

Association nationale des Assistants et Anciens Assistants en pharmacie hospitalière

Assiphar

Bulletin n°22 – Octobre 2007

Le mot du Président

Chers Assiphariens,

En cette période où l'hiver frappe à notre porte, l'ASSIPHAR vous propose un peu de lecture avec ce bulletin n°22.

La dernière journée de formation a eu lieu le 29 juin dernier. Cette journée, basée sous le signe du Cancer, a permis de faire un point, d'une part sur le myélome, et d'autre part sur la centralisation de la fabrication des chimiothérapies. Au nom de l'ASSIPHAR, je remercie encore l'ensemble des intervenants.

Le renouvellement d'une partie du bureau a également tourné une page de l'association. C'est ainsi qu'Adeline Bourdareau devenait secrétaire adjointe (il fallait bien une blonde), Frédéric Benizri s'emparait du porte-monnaie, et moi-même devenait Président.

Au nom de la République et de la liberté d'expression, je tiens à vous remercier chaleureusement de la confiance que vous nous apportée. Et à l'image du 12 juillet 1998, j'espère que cette victoire restera gravée dans nos mémoires...

Fort d'un nouveau bureau et de piliers en béton (Julie R, Jordane L et Cédric P), l'ASSIPHAR n'arrête pas de travailler et vous propose une journée de formation le 23 novembre prochain.

Le thème qui a été choisi nous concerne tous, je ne parle pas de notre avenir de PH, mais de la Certification V2.

De 10h à 16h (amphi Millian, Hôpital St Louis, Paris), nous essaierons par l'intermédiaire de nombreux intervenants (Pharmaciens hospitaliers, Responsable qualité....) de répondre aux questions que vous vous posez sur ce sujet sans jamais avoir osé les dévoiler.

Le bureau vous annoncera également ses nouvelles orientations ainsi que ses projets pour l'année à venir.

En hommage à ceux qui nous ont quitté après avoir tant œuvré (Emmanuelle, Elise et Alexandra), et par soutien à la nouvelle équipe, je vous demande donc de venir nombreux le 23 novembre.

Car votre bonne humeur et, nous espérons vos nouvelles idées, sont la clé du succès de cette journée.

Une association n'est active que lorsque ses membres le sont.

Bon courage à tous et à très bientôt!

Pour le bureau,

Le Président
François-Xavier Chedhomme

CENTRALISATION DE LA FABRICATION DES CHIMIOTHERAPIES

Dr Marie-Laure Brandely,
Praticien Hospitalier
Pharmacie, hôpital Hôtel Dieu,
AP-HP, Paris

Objectifs de la fabrication des chimiothérapies injectables :

Sécurité pour les patients et **Protection** du personnel hospitalier

- Statut des Chimiothérapies Injectables : Préparations magistrales ou Reconstitution selon le RCP → désormais et depuis la publication du décret « Contrat de bon usage »-Août 2005- on penche plutôt pour une préparation magistrale.
- Veille bibliographique à l'AP-HP sur le sujet assurée par **Christine JOLY**
- La reconstitution des chimiothérapies fait plus que jamais entrer la PUI dans la position de **Prestataire de Service**

Étapes de la centralisation

1- ETAT DES LIEUX

- quantitatifs : activité
- qualitatifs : type de prestations pour quels clients

→ Enquête dans les services cliniques clients : recueil d'informations concernant le thesaurus (à homogénéiser), les horaires futurs de fabrication, les contraintes ainsi que les attentes.

Cet état des lieux doit être présenté à l'administration avec si possible une analyse permettant de démontrer le gain financier de la centralisation.

Pour l'Hôtel Dieu, l'enquête a conduit à une activité de 45 préparations par jour soit 12 000 par an ; le tout correspondant à des horaires d'ouverture de 9 heures à 19 heures du lundi au vendredi.

2- EVALUATION DES BESOINS EN PERSONNEL

Il existe :

- les recommandations de la SFPO (anciennes) qui préconisent 0,5 ETP (Equivalents Temps Plein) pour 2500 préparations/an
- les recommandations du groupe de travail « Cancérologie » de l'AP-HP (plus récent) qui préconisent 2 ETP pour 5000 préparations/an

3- FORMATION DU PERSONNEL

Elle est absolument nécessaire sur place, elle comprend la théorie, la pratique et doit être renouvelée autant que de besoin. Aucune recommandation n'existe à ce jour malheureusement dans ce domaine.

4- PROTECTION DU PERSONNEL

Le manuel qualité de la pharmacie doit contenir les procédures en cas de bris de flacon ou de piqûre accidentelle. En pratique, le personnel porte trois paires de gants superposées et des systèmes sécurisés apparaissent pour éviter les accidents lors de la reconstitution.

5- LOCALISATION GEOGRAPHIQUE

La fabrication centralisée se situe dans ou en dehors des locaux destinés à la PUI.

6- AGENCEMENT

Isolateur ou Hotte à flux laminaire

Le GERPAC rend disponible les avantages et inconvénients de chaque type de site de reconstitution. La **hotte** rend nécessaire la classification de la pièce en B (ou ISO 5) alors que l'**isolateur** ne nécessite une pièce qu'en classe D (ou ISO 8). La fabrication sous hotte est plus contraignante pour le personnel, nécessite l'existence de sas. Néanmoins le travail sous hotte est moins contaminé car la manipulation y est plus rigoureuse.

Laboratoire de contrôle

Le contrôle du produit fini n'est pas obligatoire pour les préparations magistrales mais est développé dans de nombreuses PUI. Ce laboratoire doit être à proximité de la fabrication.

Agencement divers

De nombreuses zones vitrées sont à prévoir ainsi que des interphones performants.

7- VALIDATION DE LA ZAC

Un dossier type pré-rédigé par M. Paul (PUI Henri Mondor) est à envoyer à la DDASS. Il précise notamment les exigences en terme de comptage particulaire et de pression différentielle ainsi que les différents modes de qualification (des installations, opérationnelle ou de performance).

8- CONTROLES PHARMACEUTIQUES DES PREPARATIONS

- validation pharmaceutique du protocole prescrit et du respect de la fiche de fabrication : **obligatoire**
- contrôle de teneur du produit fini : par pesée (logiciel Cato®) ou par une méthode physico-chimique (CLHP) : **non obligatoire**

9- PROTECTION DE L'ENVIRONNEMENT

Référence juridique : **circulaire du 13/02/2006 concernant la filière CMR** (Cancérogène-Mutagène-Reprotoxique –toxique sur les fonctions de reproduction)

10- SYSTEME D'INFORMATION

Le logiciel métier CHIMIO® (Computer Engineering) est le plus utilisé en réseau avec les logiciels de prescription.

11- ORGANISATION

A l'Hôtel-Dieu, la livraison des préparations dans les services s'effectue dans l'heure suivant la prescription. La fabrication est assurée le week-end mais pas la nuit. Les urgences de fabrication concernent l'hématologie. L'idéal est de passer une **convention écrite et signée entre la PUI et les Services clients**.

12- PERSPECTIVES

Plusieurs idées venant de l'industrie émergent comme l'idée d'établir un Business Plan permettant de prévoir les fabrications à très long terme. Il faut aussi développer la sécurisation de l'administration et évaluer les systèmes sortis récemment (Macoperf Duo...).

L'automatisation ainsi que la mutualisation de la fabrication sont à étudier. Ces items concernent également la fabrication des collyres à l'Hôtel-Dieu.

Cette pathologie est définie par une prolifération monoclonale maligne de plasmocytes dans la moelle osseuse s'accompagnant :

- ✚ **d'une infiltration médullaire plasmocytaire** responsable d'une insuffisance médullaire. De plus, les plasmocytes tumoraux sont responsables de la sécrétion de cytokines qui activent les ostéoclastes, entraînant lyse osseuse et hypercalcémie.
- ✚ **d'une sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale**. Cette immunoglobuline (Ig) monoclonale produite est le plus souvent de type Ig G ou Ig A et est unique de part son déterminant idiotypique qui individualise le clone malin. L'évènement oncogène n'est pas toujours connu, il peut être : soit des translocations chromosomiques (14q32), soit la survenue lors de commutation isotypique ou encore lors de dérégulation de gènes oncogènes ou translocations. La translocation *t(4;14) : FGFR3/MMSET* est responsable de 10 à 15% des myélomes.

Clinique :

La prolifération monoclonale de ces plasmocytes tumoraux et la sécrétion de l'Ig monoclonale ont pour conséquence :

- 1- Une atteinte osseuse** entraînant des douleurs ne cédant pas au repos, une perte de poids et d'appétit. La lyse osseuse est due à une hyperactivation des ostéoclastes activés eux-mêmes par les cytokines sécrétées par les plasmocytes tumoraux présents au niveau de la moelle osseuse. De même, l'inhibition de la résorption osseuse est due à l'inhibition du rétrocontrôle négatif par l'ostéoprotégérine (OPG) empêchant ainsi le RANK ligand (RANKL) des ostéoblastes de se lier à leur récepteur RANK (figure 1). Autre conséquence de la lyse osseuse est la libération massive de Ca^{2+} dans le sang responsable d'atteintes cardiaques, neurologiques, de diurèse et de soif importantes. Sont atteints préférentiellement les os longs (avec risque de fractures) et le rachis (figure 2). Les lésions sont dites à « l'emporte pièce » (figure 3).

MYELOME : CLINIQUE, DIAGNOSTIC, TRAITEMENT

Myélome Multiple : Clinique, diagnostic, principes des traitements

*Dr Lionel Karlin, Chef de clinique
Service d'Immuno-hématologie
Hôpital Saint-Louis, Paris*

Le myélome multiple est au 2^{ème} rang des hémopathies malignes avec une médiane de survie de 4 ans.

Physiopathologie :

Figure 1. Système RANK/RANKL

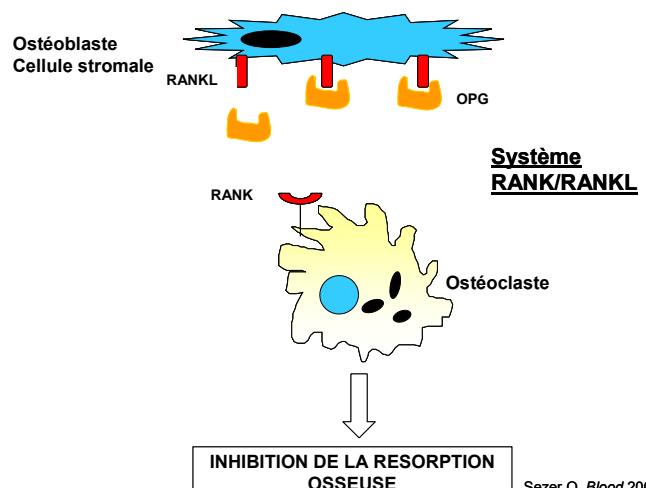


Figure 2. Lésions osseuses (os longs et crâne)



2- L'envahissement médullaire :

Le myélogramme est constitué de > 20% de plasmocytes qui sont dystrophiques (N < 5%). De plus, le bilan biologique montre une cytopénie centrale : anémie très importante + leucopénie + thrombopénie, le tout responsable de signes cliniques d'insuffisance médullaire (pâleur, essoufflement, saignements, immunodépression...).

3- L'atteinte rénale :

L'Ig monoclonale a ses chaînes lourdes qui sont non filtrées par le rein et les chaînes légères filtrées sont réabsorbées ensuite par le glomérule et ceci de manière très importante dans le myélome car il y a une déshydratation mais aussi une acidification des urines. Le tout entraînant des dépôts d'Ig soit une « amylose immunoglobulinique ou amylose AL ».

Les facteurs favorisant cette atteinte rénale sont : la déshydratation, les infections, la prise d'AINS, l'injection de produits de contraste iodés, Lasilix® et les IEC.

4- Un déficit immunitaire

Ce déficit immunitaire est majeur. Il atteint surtout l'immunité humorale et rend le patient sensible aux infections essentiellement dues aux germes extracellulaires tels que les pneumocoques, les *Haemophilus*, les BGN... Ce déficit est de plus aggravé par les traitements du myélome (Corticoïdes+++).

Les formes cliniques sont diverses : myélome multiple à chaînes légères (atteinte rénale et hypogammaglobulinémie), myélome non sécrétant, plasmocytome...

Examen clinique :

Il est composé d'un interrogatoire et d'un examen physique.

L'interrogatoire : douleurs osseuses (inflammatoires) surtout au niveau du rachis, signes d'insuffisance médullaire (anémie++), complications (compression médullaire, hypercalcémie), hyperviscosité (céphalées, troubles visuels, acouphènes, épistaxis).

L'examen physique : il est malgré tout assez pauvre. L'examen neurologique reste très important.

Examens complémentaires :

- Examens permettant d'évoquer le diagnostic en recherchant tous les éléments du tableau clinique vu précédemment :
 - électrophorèse des protéines plasmatiques (EPP)
 - hémogramme, frottis et vitesse de sédimentation
 - ionogramme et dosage de la calcémie
 - protéinurie et l'électrophorèse des protéines urinaires (EPU). Les bandelettes urinaires sont inutiles car les chaînes légères des Ig ne se détectent pas.
- Examens indispensables seuls pouvant confirmer le diagnostic :
 - myélogramme
 - immunofixation : les Ig G sont plus fréquentes que les Ig A (de plus mauvais pronostic). La proportion d'immunofixation la plus souvent retrouvée est de 2/3 les chaînes kappa et 1/3 lambda.
 - Radiologie du squelette +/- IRM médullaire
- Examens permettant d'évaluer le pronostic de la maladie :
 - la masse tumorale pourra être évaluée selon la classification de Salmon et Durie qui classe le myélome selon une masse tumorale forte, intermédiaire ou faible en fonction de l'Ig (Ig A ++), du taux d'hémoglobine et de calcémie, la présence ou non de lésions osseuses.
 - La bêta-microglobuline, plus elle est élevée, plus la masse tumorale est importante.

Le Diagnostic différentiel doit être fait par rapport à la macroglobulinémie de Waldenström (Ig M +++ et elle est lymphoplasmocytaire), le MGUS (gammopathie monoclonale de signification indéterminée) fréquente chez les personnes âgées (1/100) et qui présente un risque d'évoluer vers un myélome multiple, mais aussi les lymphomes et autres maladies auto-immunes.

Traitements et principes

Il n'existe pas de traitement curateur.

Un traitement dans l'urgence peut être instauré et consiste à traiter la compression médullaire, l'insuffisance rénale aiguë, l'hypercalcémie et l'hyperviscosité (par des échanges plasmatiques).

En perspectives :

Quel serait l'impact en 1^{ère} ligne des nouvelles molécules permettant à ce jour le traitement des rechutes ? Des études sont en cours, de même pour l'évaluation de la place des autogreffes voir des allogreffes dans la stratégie thérapeutique ? L'avenir dans bien d'autres pathologies reste les thérapeutiques ciblées avec les inhibiteurs de tyrosine kinase, les inhibiteurs du protéasome et les inhibiteurs de l'histone désacétylase (HDAC).

Traitement de 1 ^{ère} ligne chez les patients < 65 ans	Traitement de 1 ^{ère} ligne chez les patients > 65 ans
REFERENCE (Kyle R. NEJM 2004) Vincristine + Adriamycine + Dexaméthosone x3 recueil Cellules Souches Périphériques intensification thérapeutique (Melphalan 200) « autogreffe » A VENIR PAD (velcade/adria/dexa) (Harrowseau JL, Haematologica 2006) : meilleur réponse recueil CSP et autogreffe TRAITEMENT D'ENTRETIEN ? DEXA-THALIDOMIDE (Attal M. Blood 2006)	REFERENCE ALKERAN / CORTANCYL (= MP) « Alexanian » forme « agressive » : MCP/MCDexa A VENIR MP+ thalidomide (Cavallo F. Leuk Lymphoma 2007)

- TRAITEMENTS ASSOCIES**
- prévention des événements osseux
 - biphosphonates IV
 - radiothérapie (compression médullaire, lésion focale)
 - pas de chirurgie interpestive (équipe habituée ++)
 - Prophylaxie contre pneumocystose et pneumocoque
 - IgIV (infections à répétition)



Traitement des RECHUTES
THALIDOMIDE associé à Dexaméthasone (effets IIaires ++) synergie : Velcade et les alkylants BORTEZOMIB (velcade®) associé à Dexaméthasone synergie : adriamycine /thalidomide - alkylants (Palumbo A. Blood 2007) REVLIMID associé à DEXA (Richardson P. Blood 2006) synergie : alkylants AU CAS PAR CAS 2ème autogreffe tandem autogreffe /« mini »allogreffe est en cours d'évaluation allogreffe ? (Bruno B. NEJM 2007)

Suivi biologique-clinique du myélome

Pr JP Garnier,
 Service d'Immuno-hématologie
 Hôpital Saint-Louis, Paris

Le diagnostic du myélome multiple est basé sur la recherche d'une prolifération plasmocytaire à partir du myélogramme, seul examen pouvant permettre de poser le diagnostic avec certitude.

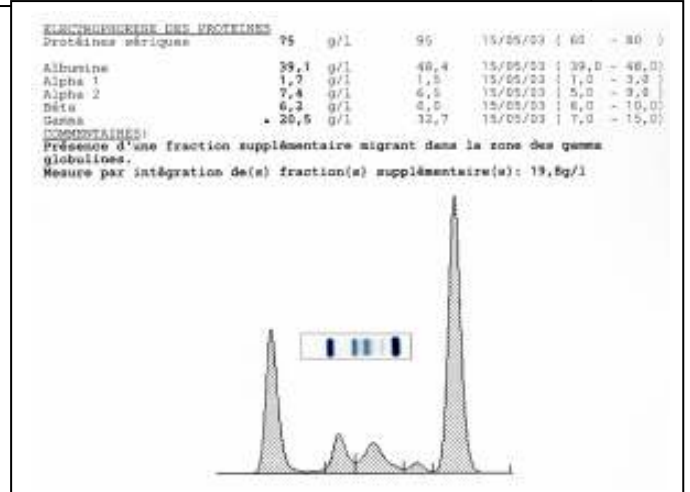
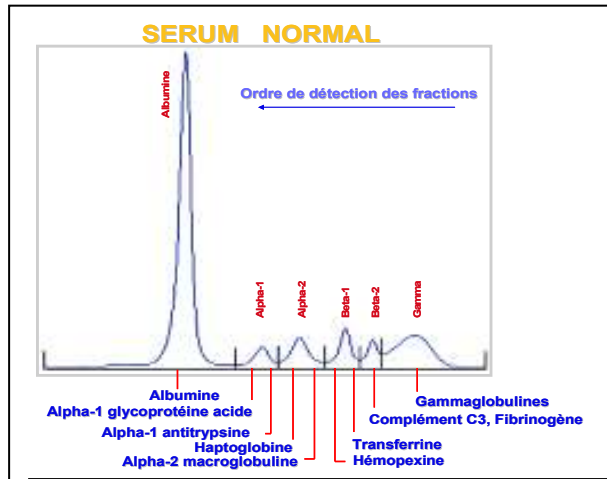
Le laboratoire recherche aussi la présence d'une immunoglobuline monoclonale et le type d'Ig. L'étude de ces protéines peut être faite sur le sérum et/ou sur les urines.

Différents types d'examen permettent l'étude des protéines sériques :

- le dosage global des protéines sériques totales (Méthode du Biuret par spectrophotométrie). Il sert plus à estimer la *profondeur du déficit des autres immunoglobulines* qu'à quantifier l'immunoglobuline anormale.
- la technique d'électrophorèse permettant de mettre en évidence le pic monoclonal de l'Ig, d'en faire le dosage (concentration en g/l) et surtout de confirmer le diagnostic. L'électrophorèse est une technique de séparation électrocinétique. L'électrophorèse capillaire est constituée d'un capillaire extra-fin (30 µm de diamètre) chargé négativement. Les protéines sériques sont mises dans une solution tampon chargée positivement ce qui permet aux protéines lors de leur passage dans le capillaire d'être séparées en fonction de leur

masse moléculaire (les Gammaglobulines seront détectées en 1^{er}).
 L'électrophorèse d'un sérum normal présente le profil suivant (figure 1).

Figure 1.



- l'immuno-électrophorèse ou l'immunofixation, examens indispensables pour le typage de l'Ig après obtention d'un profil monoclonal ceci de manière à affirmer le caractère monoclonal de la sécrétion. La technique d'immunofixation ou l'immunoélectrophorèse permettent de caractériser l'isotype de la chaîne lourde (γ , μ , α , δ , ϵ) et la chaîne légère (κ ou λ).

L'électrophorèse des protéines urinaires :

Le composant monoclonal urinaire correspond à la protéinurie de Bence Jones. Cette variété de protéinurie était reconnue par sa propriété de thermodissolution au-dessus de 80°C. Elle est composée de chaînes légères kappa ou lambda. On les caractérise par les mêmes techniques immunochimiques que celles utilisées pour l'étude du composant monoclonal sérique. Il faut noter que les bandelettes urinaires ne détectent ce type de protéinurie qu'avec une très faible sensibilité. L'identification de l'isotype entrant dans la constitution de l'immunoglobuline monoclonale autorise d'initier la démarche du diagnostic étiologique.

Prise en charge thérapeutique du myélome

*Dr Nathalie Jourdan
Praticien hospitalier, Pharmacie
Hôpital Saint-Louis, Paris*

Le myélome a vu apparaître trois spécialités en ATU ces dernières années :

- **Thalidomide** (immunomodulateur antiangiogène et antiinflammatoire) : en cohorte depuis 2002, associé à la dexaméthasone,
- **Lenalidomide** (REVLIMID®), immunomodulateur antiangiogène et antiinflammatoire) : depuis 2006 (AMM octobre 2007), associé à la dexaméthasone
- **Bortezomib** (VELCADE® : inhibiteur du protéasome) : ATU en 2004 ; AMM en 2004 aussi

Ces trois molécules doivent être prescrites après un échec aux anticancéreux alkylants.

Les effets secondaires de ces spécialités sont les suivantes :

- Thalidomide : neutropénie, neuropathies périphériques, somnolence (à conseiller en prise le soir), troubles gastro-intestinaux, phlébites et embolies pulmonaires, modification de l'humeur, **tératogénicité**.

- Lénalidomide : thrombocytopénie, troubles gastro-intestinaux, phlébites et embolies pulmonaires, surveillance rénale, **tératogénicité**.
- Bortezomib : thrombocytopénie, neuropathies périphériques.

VELCADE® s'administre en IV à raison de 3,5 mg par jour à J1 ; J8 ; J11 pendant 8 cycles. Il n'est pas rétrocedé à l'AP-HP. La voie sous-cutanée est à l'étude. Une diminution de la posologie à 1 mg/m²/jour est possible en cas d'intolérance.

Le thalidomide doit être pris par voie orale en continu à raison de 200 mg/jour en une fois le soir. Il peut être rétrocedé. Une diminution en cas d'intolérance est possible à 100 mg voire 200 mg 1 jour/2.

REVLIMID® est pris par voie orale à raison de 25 mg par jour par cycle de 21 jours. Il est rétrocedable. Une diminution de posologie existe en fonction de la clairance à la créatinine.

A l'hôpital Saint-Louis, 413 patients ont été inclus dans la cohorte thalidomide, 60 dans la cohorte REVLIMID®. La gestion pharmaceutique lourde (tératogénicité notamment) de ces molécules nécessite un interne à plein temps supervisé par un assistant.

L'inclusion doit être rapide au niveau des laboratoires fabricants (12 heures max). Un dossier administratif est créé pour chaque patient dans la journée. Il faut éviter de confondre les patients qui bénéficieront de l'une de ces spécialités en ATU ou en Essais clinique !

Les suivis biologiques sont lourds également pour le thalidomide et le lénalidomide : 1 NFS/Plaquettes par semaines + 1 clairance de la créat mensuelle + vérification mensuelle de la négativité des Béta-HCG si nécessaire.

Les principaux soucis survenant pour la gestion des stocks et spécialités concernent les départs en vacances, les changements de posologie et les dispensations pour les patients hospitalisés.

Place du REVLIMID®

Les patients sous lénalidomide ont tous reçu du thalidomide avant pendant 7 mois en moyenne (cause d'arrêt : échec/rechute : 94% ; intolérance : 6%). 27,8% ont eu une autogreffe et 5,6% ont été greffés 2 à 3 fois.

Actuellement, il est prescrit en 4^{ème} ligne de traitement pendant une durée moyenne de 3 mois. 50% des traitements sont encore en cours ; 15% ont arrêté pour cause d'inefficacité ou d'intolérance ; 35 % des patients sont décédés (*Kauffmann et al, Hôpipharm Mai 2007*). La meilleure tolérance par rapport au thalidomide devrait permettre de l'instaurer dès la 2^{ème} ligne de traitement. Néanmoins, le coût du traitement est multiplié par 5,3 par rapport au thalidomide ! Le coût annuel de prise en charge a ainsi été évalué à Saint-Louis en augmentation de 67 % entre 2005 et 2006 !

Remarque : Le thalidomide devrait à l'avenir être prescrit dès la première ligne dans le myélome en association avec MELPHALAN®/Corticoïde par voie orale.

Des questions subsistent quant à la prise en charge du myélome :

§ Quel schéma posologique optimal pour la dexaméthasone ?

Classiquement : 40 mg/jour J1-J4 ; J9-J12 ; J17-J20
Mais : risque +++ thromboembolique et complications infectieuses,
→ 40 mg/jour J1 ; J8 ; J15 ; J22 serait le schéma le mieux toléré.
En plus, actuellement la dexaméthasone 40 mg est une préparation hospitalière de l'Établissement Pharmaceutique de l'AGEPS (AP-HP) ; faut-il faire des préparations magistrales ?

§ Quelle doit être la première ligne d'induction ?

Classiquement :

- avant 65 ans : Vincristine + Doxorubicine + Dexaméthasone
- après 65 ans : Melphalan + Prednisone

5 autres possibilités existent, pas toutes validées par les institutions et donc non remboursables :

- Cyclophosphamide + Dexaméthasone
- CAELYX® (doxorubicine liposomale)
- VELCADE® + Doxorubicine + Dexaméthasone
- Thalidomide + Dexaméthasone
- REVLIMID® + Dexaméthasone

§ Quel traitement d'entretien à proposer après une autogreffe ?

2 possibilités existent, quel est le traitement optimal ? :

- 2^{ème} autogreffe
- Thalidomide + Dexaméthasone

§ Quel traitement proposer en première ligne chez les sujets de plus de 65 ans ?

Hormis MELPHALAN® + Prednisone, 2 schémas moins lourds pour le patient commencent à être prescrits :

- Thalidomide + Dexaméthasone
- REVLIMID® + Dexaméthasone
- VELCADE® + Dexaméthasone

§ Quel traitement proposer en première ligne chez les sujets de plus de 65 ans en rechute ?

CAELIX® doit-il être associé à l'une des 3 dernières thérapeutiques ? Doit-on switcher et essayer les 3 avant ?

A venir dans l'indication Myélome :

Un **inhibiteur de tyrosine kinase** est actuellement en Phase II à l'hôpital Saint-Louis dans le myélome en 2^{ème} ligne.

ACTIMID® est attendu en ATU.

→ En 5 ans dans l'indication Myélome, 3 nouvelles spécialités ont eu l'AMM, 3 sont en ATU !