

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

Année 2008

N°67

THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Etienne LOIZEAU

Présentée et soutenue publiquement le : 19 décembre 2008

ASSURANCE QUALITE DU CIRCUIT DE GESTION DES
CHIMIOETHERAPIES ANTICANCEREUSES PREPAREES
EN UNITE CENTRALISEE ET ADMINISTREES AU
DOMICILE DES PATIENTS:

*Expérience du réseau régional de cancérologie
Oncologie Pays de la Loire.*

- Président du jury :** Monsieur Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie & Toxicocinétique et Doyen de la faculté de Pharmacie de l'UFR de Nantes
- Directeur de Thèse :** Monsieur Patrick THOMARE, Docteur en Pharmacie, Praticien hospitalier chef de service
- Membre du jury :** Madame Bénédicte LEWDEN-BERNADAC, Docteur en Pharmacie, Praticien hospitalier attachée

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	6
I. Contexte	8
1. Contexte médical	8
a. Les cancers	8
b. Epidémiologie	8
2. Contexte pharmaceutique	10
a. Place de la Chimiothérapie dans l'arsenal thérapeutique	10
b. Les réseaux de soins en cancérologie	12
c. L'Unité de Pharmacie Clinique Oncologique (UPCO)	15
d. Démarche qualité.....	17
3. Contexte réglementaire	18
a. Définitions légales et conséquences	18
b. Législation du transport.....	19
c. Législation de la chaîne du froid	20
d. Législation des réseaux de soins en cancérologie	21
II. Le réseau Onco Pays de la Loire	23
1. Structure et Objectifs	23
2. Projet de chimiothérapie ambulatoire en Loire-Atlantique	25
3. Déploiement	28
a. Chartes professionnelles du réseau OncoPL	28
b. Inclusion d'un patient.....	29
c. Préparation centralisée.....	30
α. Circuit du médicament à l'UPCO	30
β. Oncolog [®]	32
γ. L'isolateur de l'UPCO.....	34
III. Qualification de performance du transport	35
1. Enseignements tirés du système inter-établissements	35
a. Audit du trajet HD-HGRL.....	35

b. Problématiques soulevées	36
2. Exigences du réseau OncoPL	37
3. Choix du transporteur	38
a. Engagements du transporteur	38
b. Dépouillement des offres	39
4. Choix du colisage.....	40
a. Objectifs de la qualification de performance	40
b. Solutions envisagées	41
c. Matériel et méthode de la qualification Kalibox [®]	42
α. Référentiels thermiques.....	42
β. Charges testées	44
γ. Protocole.....	44
d. Résultats	45
e. Caractéristiques du dispositif retenu	46
IV. Discussion.....	48
1. Périmètre du projet. Evaluation	48
2. Actions d'amélioration de la qualité.....	50
a. Qualification opérationnelle. Suivi des indicateurs qualité.....	50
b. Traçabilité.....	50
c. Autres améliorations techniques et logistiques	51
d. Coûts et Financement	52
3. Evolutions.....	54
CONCLUSION.....	57
ANNEXES.....	58
GLOSSAIRE.....	81
LISTE DES ACRONYMES	87
BIBLIOGRAPHIE	90

TABLES DES ILLUSTRATIONS

<i>Figure n°1 : Evolution de l'épidémiologie du cancer dans les Pays de la Loire : 1980-2002</i>	9
<i>Figure n°2 : Courbes d'évolution des taux standardisés de l'incidence et de la mortalité du cancer chez l'homme et la femme : Pays de la Loire, France - 1980-2002.....</i>	9
<i>Figure n°3 : Schéma des réseaux de soins centrés sur le patient.....</i>	13
<i>Figure n°4 : Tableau de synthèse des indicateurs de l'UPCO.....</i>	16
<i>Figure n°5 : Carte de la géographie du réseau régional OncoPL.....</i>	23
<i>Figure n°6 : Tableau des chimiothérapies injectables validées par OncoPL.....</i>	26
<i>Figure n°7 : Logigramme de l'implication des intervenants dans la réalisation d'une séance</i>	27
<i>Figure n°8 : Logigramme du rôle de la PUI centralisatrice.....</i>	27
<i>Figure n°9 : Logigramme de la mise en place du plan de traitement à domicile.....</i>	29
<i>Figure n°10 : Photos de l'isolateur et de l'HFAL à l'UPCO.....</i>	34
<i>Figure n°11 : Schéma d'une valise Alcathe[®]m de Coldway[®].....</i>	37
<i>Figure n°12 : Référentiels thermiques pour la qualification.....</i>	43
<i>Figure n°13 : Tableau des molécules et volumes possibles des préparations.....</i>	44
<i>Figure n°14 : Tableau des caractéristiques du dispositif étudié.....</i>	45
<i>Figure n°15 : Tableau de synthèse des rapports d'épreuves de la CCI.....</i>	45
<i>Figure n°16 : Tableau des caractéristiques du dispositif retenu.....</i>	46
<i>Figure n°17 : Schémas de positionnement des stabilisateurs thermiques protocoles +2+8°C et +15+25°C.....</i>	47
<i>Figure n°18 : Localisation des patients par rapport à leur site d'hospitalisation de référence Automne 2008.....</i>	48
<i>Figure n°19 : Histogramme des molécules prescrites dans le cadre du réseau (Mai 2008).....</i>	49
<i>Figure n°20 : Histogramme des fiches d'évènements-incidents observés.....</i>	49

TABLE DES ANNEXES

<i>Annexe n°1 : Tableaux de l'incidence et de la mortalité par cancer en France chez l'homme et la femme (situation en 2005 et évolution 1980-2005).....</i>	<i>59</i>
<i>Annexe n°2 : Tableau des objectifs de chaque groupe de travail.....</i>	<i>60</i>
<i>Annexe n°3 : Charte professionnelle OncoPL – Pharmacien d'officine.....</i>	<i>61</i>
<i>Annexe n°4 : Performance Status (PS) de l'OMS, et Indice de Karnofsky.....</i>	<i>64</i>
<i>Annexe n°5 : 3937-MO-DIS-03.02_Rév2 : Prise en charge des prescriptions de chimiothérapie injectable dans le cadre du réseau Onco-PL.....</i>	<i>65</i>
<i>Annexe n°6 : 3937-MO-DIS-03.01_Rév3 : Réception d'un colis contenant une chimiothérapie anticancéreuse injectable par le pharmacien d'officine au sein du Réseau Onco Pays de la Loire.</i>	<i>67</i>
<i>Annexe n°7 : Protocole « Onco-PL Gemcitabine Monothérapie ».....</i>	<i>69</i>
<i>Annexe n°8 : Fiche de prescription.....</i>	<i>70</i>
<i>Annexe n°9 : Plan de préparation.....</i>	<i>71</i>
<i>Annexe n°10 : Poche de chimiothérapie étiquetée et sur-emballée stérilement.....</i>	<i>72</i>
<i>Annexe n°11 : Plan d'administration infirmier.....</i>	<i>73</i>
<i>Annexe n°12 : Circuit des navettes inter-établissements du CHU de Nantes.....</i>	<i>74</i>
<i>Annexe n°13 : Observation du recours aux navettes inter-établissements pour l'envoi de chimiothérapies de l'Hôtel-Dieu vers l'HGRL, du 21 août au 20 octobre 2006... </i>	<i>76</i>
<i>Annexe n°14 : Analyse des offres transporteurs.....</i>	<i>80</i>

INTRODUCTION

L'incidence des cancers en France a augmenté de 63% entre 1980 et 2000 (278 000 nouveaux cas/an versus 170 000) avec un risque relatif accru tous sexes confondus de 35%^[1]. Il est ainsi devenu en 2004, devant les maladies cardio-vasculaires, la 1^{ère} cause de mortalité responsable de plus de 150 000 décès soit 1 décès sur 3 chez les hommes et 1 sur 5 chez les femmes^[2]. Les principales causes de l'augmentation de l'incidence sont le vieillissement général de la population et l'existence d'une politique volontariste de dépistage précoce^[3].

Néanmoins si l'on pondère ces chiffres inflationnistes par l'évolution démographique, la mortalité a reculé de 9 % durant cette même période avec certes de fortes disparités selon les régions et les types de cancer. Ces résultats s'expliquent notamment par l'efficacité des traitements de support qui permettent de respecter le concept de dose/intensité des chimiothérapies, et l'apport d'innovations thérapeutiques majeures telles que les anticorps monoclonaux optimisant le rapport efficacité/tolérance des traitements.

Le plan cancer de 2003 décliné par les Agences Régionales de l'Hospitalisation (ARH) au travers du SROS III^[4] (Schéma Régional d'Organisation Sanitaire) en cancérologie a permis d'harmoniser le parcours de soins des patients pour en améliorer la qualité (diagnostic et décision thérapeutique formalisés au cours des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire ou RCP, consultation d'annonce, élaboration de référentiels nationaux validés par l'Institut National du Cancer (INCa), évaluation des pratiques professionnelles, définitions de critères d'habilitation, etc...). Au plan pharmaceutique, la nécessité de disposer d'un plateau technique comportant une unité de préparation centralisée des médicaments anti-cancéreux pour prétendre être site de référence en cancérologie a conforté l'initiative pionnière du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes dont la création de l'Unité de Pharmacie Clinique Oncologique (UPCO) remonte à 1997. Le système qualité de l'unité lui permet de répondre aux exigences du dernier référentiel d'accréditation de la Haute Autorité de Santé (HAS) ainsi que du référentiel normatif ISO 9002^[5] puis 9001 v 2000^[6] depuis une décennie.

Pour autant, la concentration de l'activité médicale sur des sites experts montre ses limites compte tenu de l'augmentation de la prévalence des cancers (1,26 millions de patients en Affection de Longue Durée (ALD) pour cancer en 2004, soit + 60% en 10 ans)^[7]. Les patients ont besoin que ces compétences rayonnent autour des centres de références et qu'il leur soit possible d'en bénéficier à domicile. En effet, les capacités d'hospitalisation des établissements de santé sont à saturation, y compris au niveau des hôpitaux de jour malgré des taux

d'occupation approchant parfois les 400%, et les délais d'attente pour mise sous traitement peuvent atteindre plusieurs semaines, ce qui n'est pas compatible avec une prise en charge optimale de la maladie cancéreuse.

Dans ce contexte, la mesure 41 du plan cancer 2003^[8] a préconisé le développement d'alternatives à l'hospitalisation « traditionnelle ». Il est prévu un doublement des places d'Hospitalisation à Domicile (HAD) d'ici 2010, et de récents textes réglementaires structurent les statuts et missions des réseaux de soins ville-hôpital en cancérologie afin de promouvoir une prise en charge à domicile des patients tout en respectant leur qualité de vie^[9].

Administrer des chimiothérapies anti-cancéreuses, médicaments dont la iatrogénie est particulièrement élevée, au domicile de patients ne s'improvise pas. Aussi le réseau régional de cancérologie Onco Pays de la Loire a sollicité l'expertise de l'UPCO pour sécuriser le circuit des médicaments préparés en son sein au travers une expérience pilote. L'objet du présent travail est, après la description du contexte et du fonctionnement du réseau, de rapporter les points critiques liés à cette logistique placée sous responsabilité pharmaceutique qui ont été identifiés et qualifiés lors de l'expérimentation de chimiothérapie à domicile en Loire-Atlantique.

I. Contexte

1. Contexte médical

a. Les cancers^[10-14]

Le terme de cancer regroupe un ensemble de maladies. On compte plus de 100 types de cancer, mais tous ont en commun la croissance anormale des cellules qui envahissent et détruisent les tissus normaux.

Les cellules saines, unités élémentaires des tissus, poussent, se divisent, meurent et se renouvellent d'une façon ordonnée. Ce processus permet à l'organisme de conserver son équilibre. Il arrive cependant que certaines cellules échappent aux mécanismes de contrôle normaux, entraînant ainsi des croissances anarchiques, un défaut de différenciation, une capacité à envahir les tissus voisins et à former des métastases à distance via la circulation systémique. Ceci résulte d'une série de modifications génétiques au sein de la cellule, dont les plus connues sont l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeur et l'activation d'oncogènes.

Du tissu excédentaire est ainsi produit : c'est la formation de la tumeur, qui peut être bénigne ou maligne. Les risques de récurrences sont alors à prendre en compte pour le pronostic et la prise en charge thérapeutique.

b. Epidémiologie

Au niveau mondial, on dénombre 11 millions de diagnostic de cancer par an et 7 millions de décès annuels par cancer ; on estime que ces chiffres atteindront respectivement 16 et 10 millions à l'oraison 2020^[15].

Au niveau national, 320 000 cancers ont été diagnostiqués en 2005 : 18 000 chez l'homme, dont les 3 localisations les plus fréquentes sont la prostate (64 000 nouveaux cas), le poumon (24 000) et le colon-rectum (20 000), et 140 000 chez la femme avec en majorité le sein (50 000), le colon-rectum (17 500) devant le poumon (7000). Le cancer est devenu la cause de décès la plus fréquente en France métropolitaine, devant les maladies cardio-vasculaires et les accidents.

En 1980, on dénombra 170 000 nouveaux cas en France métropolitaine, ce qui donne une progression de l'incidence de près de +93% chez l'homme et +84% chez la femme sur 25ans. Cette croissance s'explique à 25% par l'augmentation de la population française, à 20% par le vieillissement (en effet le risque de cancer s'accroît avec l'âge), et un peu plus de 50% par l'augmentation du risque du cancer^[3].

De 1980 à 2005, le nombre de morts attribuées au cancer est passé de 129 000 à 146 000, soit une progression de la mortalité de +13%. Cependant, le risque de mortalité par cancer, estimé par le taux de mortalité, a quant à lui diminué de -1,1% sur 25 ans avec une évolution plus marquée de -2,5% depuis 2000 chez l'homme, et respectivement -0,9% et -1,2% chez la femme^[Annexe 1].

Au niveau régional, le nombre de nouveaux diagnostics annuels de cancer a augmenté de plus de 80% au cours des deux dernières décennies^[Figures 1 et 2]. On a recensé 22 982 nouveaux cas de cancers invasifs de 2000 à 2003 en Loire-Atlantique^[16].

	1980	1985	1990	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Incidences estimées par le réseau Francim											
Hommes	4 725	5 403	6 268	7 579	-	-	-	-	9 131	-	-
Femmes	3 699	4 183	4 746	5 517	-	-	-	-	6 950	-	-
Taux standardisés des incidences estimées par le réseau Francim											
Hommes	419,5	449,0	486,2	531,4	-	-	-	-	599,1	-	-
Femmes	248,1	264,9	282,6	304,2	-	-	-	-	328,4	-	-
Admissions en affection de longue durée											
Hommes	-	-	-	-	-	-	-	6 406	7 275	7 756	8 024
Femmes	-	-	-	-	-	-	-	5 696	6 069	6 284	6 754
Mortalité (données lissées sur 3 ans)											
Hommes	3 675	3 989	4 390	4 730	4 794	4 835	4 829	4 856	-	-	-
Femmes	2 531	2 652	2 784	3 060	3 098	3 084	3 098	3 128	-	-	-
Taux standardisés de la mortalité (données lissées sur 3 ans)											
Hommes	368,9	376,3	377,7	367,3	362,2	355,4	347,2	343,7	-	-	-
Femmes	169,3	165,6	159,4	159,1	158,2	155,0	153,8	159,3	-	-	-

Figure n°1 : Evolution de l'épidémiologie du cancer dans les Pays de la Loire : 1980-2002

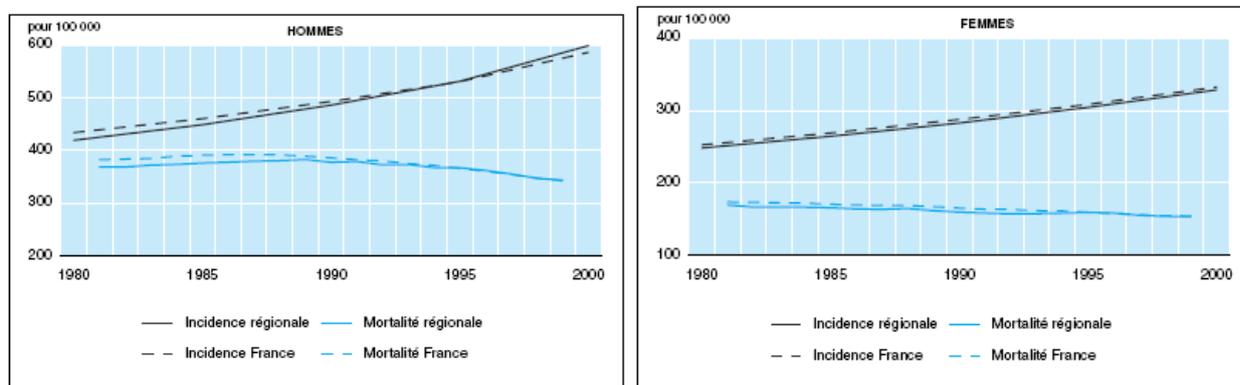


Figure n°2 : Courbes d'évolution des taux standardisés de l'incidence et de la mortalité du cancer chez l'homme et la femme : Pays de la Loire, France - 1980-2002

Par ailleurs, de même que la hiérarchie des causes de décès et des localisations de cancer varie avec le sexe et l'âge, pour certaines localisations, le pronostic est meilleur chez la femme, parfois de façon importante^[17], et la survie des patients cancéreux de plus de 75 ans est réduite par rapport aux plus jeunes parce que les facteurs de morbidité sont associés mais aussi du fait des propriétés intrinsèques des cellules tumorales des patients âgés^[18].

Malgré les progrès en thérapeutiques, le cancer le plus mortel reste le cancer du poumon qui présente de plus une mortalité et surtout une incidence en considérable augmentation chez la femme : +4,2% et +5,8% de 1980 à 2005^[3]. Dans d'autres pays développés, comme les Etats-Unis d'Amérique et la Grande-Bretagne, on relève également cette triste tendance qu'on peut expliquer par les modifications de consommations du tabac par les femmes^[15].

En hématologie, le Lymphome Malin Non Hodgkinien (LMNH) est la plus fréquente des hémopathies malignes en France, avec 10 000 nouveaux cas estimés en 2005 ; Son taux standardisé d'incidence était en augmentation de 1980 à 2000, puis s'est stabilisé à 2,3 pour 100 000 hommes, et 2,5 pour 100 000 femmes. Quant au taux standardisé de mortalité, il est de 0,3 pour 100 000 hommes, et 0,2 pour 100 000 femmes, en diminution depuis 1990 grâce à l'amélioration significative de la prise en charge thérapeutique (Rituximab, PET-scan)^{[Annexe 1], [3]}.

Sur les 25 dernières années, il ressort donc que l'évolution de l'incidence (en hausse) et de la mortalité (en baisse) par cancer est divergente. Cela peut s'expliquer par le remplacement des cancers de mauvais pronostic (VADS), par des cancers de meilleur pronostic (sein, prostate) grâce aux dépistages systématiques mis en place et à l'utilisation plus fréquente d'une imagerie plus précise et plus sophistiquée^[19]. Reste à savoir l'effet à long terme de ces modifications des pratiques médicales : si on a simplement anticipé le diagnostic de certaines tumeurs, l'incidence va diminuer à son tour, par contre, si cette découverte anticipée est utile à la santé publique, la mortalité devrait continuer de diminuer^[20].

2. Contexte pharmaceutique

a. Place de la Chimiothérapie dans l'arsenal thérapeutique

En l'absence de vaccin, la meilleure prévention contre le cancer repose sur l'organisation de dépistages précoces (*cf.* : § 1.1.b.Epidémiologie), et le respect des règles hygiéno-diététiques notamment recommandées par le Plan National Nutrition Santé^[21] (PNNS) sur la base de cinq fruits et/ou légumes par jour. En effet, l'INCa constate un consensus international sur la

corrélation entre une bonne nutrition et la prévention du cancer. Il est désormais admis qu'une alimentation diversifiée et équilibrée, privilégiant l'apport de facteurs protecteurs et limitant la consommation de boissons alcoolisées, associée à la pratique d'une activité physique visant à éviter la surcharge pondérale, peut réduire de 30% environ les cas de cancer. Ceci représenterait à terme une diminution globale potentielle d'environ 100 000 cas de cancer par an en France.

Une fois le diagnostic de cancer posé et le bilan d'extension réalisé, le traitement proposé au patient résulte d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) associant notamment chirurgiens, radiothérapeutes et oncologues^[8, 22]. Les traitements proposés prennent en compte des recommandations de bonnes pratiques cliniques qui correspondent aux traitements les plus efficaces connus. Selon les cas, le patient se verra proposer une intervention chirurgicale, une radiothérapie, une chimiothérapie antinéoplasique, une hormonothérapie ou une immunothérapie, seules ou en association.

En effet, les cancérologues prescrivent une poly-chimiothérapie seule dans 3% des cas, néo-adjuvante (dans le but de diminuer son volume afin de faciliter l'exérèse chirurgicale ultérieure), ou adjuvante (après une chirurgie sans reliquat tumoral visible mais à haut risque métastatique, dans le but de « stériliser » la maladie micro-métastatique infra-clinique potentielle), ou associée à la radiothérapie.

Le Plan Cancer 2003-2007 (mesure n°40)^[8] met en place un dispositif d'annonce. Il est d'ailleurs indiqué, conformément à l'article L.1111-2 du Code de la Santé Publique^[23], que la consultation médicale, consacrée au programme de soins, devra informer le patient sur les bénéfices attendus des différentes orientations thérapeutiques proposées, les effets secondaires possibles et les risques thérapeutiques que ces traitements comportent, immédiatement ou à terme, ainsi que sur les éléments de pronostic s'il le souhaite. Le malade dispose alors de son programme personnalisé de soins qui peut se dérouler en partie ou entièrement à son domicile.

Une prise en charge précoce permet en outre des traitements plus efficaces, moins pénibles et moins invalidants. Les résultats de 2004 annonçaient que pour 100 cancers, 22 étaient guéris à 5 ans par chirurgie, 12 par radiothérapie, 6 par chirurgie + radiothérapie, et 4 par chimiothérapie associée ou non. On fait actuellement de plus en plus de chimiothérapie et on a gagné 5% de plus en survie à 5 ans^[24]. Globalement, on obtient désormais 52% de survie à 5 ans toutes localisations confondues, soit un peu plus d'un cancer sur deux.

Ces succès sont au prix d'effets indésirables et de surveillances étroites qui imposent qu'à côté de ces traitements spécifiques du cancer, des traitements de support seront proposés au

patient afin de lui assurer la meilleure qualité de vie possible en répondant à ses besoins en matière de douleur, fatigue, problèmes nutritionnels, troubles digestifs, respiratoires, odontologiques, difficultés sociales, souffrance psychique et accompagnement de la fin de vie^[14].

Cependant, il faut reconnaître que la chimiothérapie est en échec devant les tumeurs solides les plus fréquentes en France : cancer du poumon, , tumeurs digestives et urinaires... Mais des perspectives encourageantes s'ouvrent devant nous avec l'avènement des anticorps monoclonaux tels que le Trastuzumab (Herceptin[®]) dans le cancer du sein HER2+.

Les protocoles de chimiothérapie anticancéreuse sont mis en œuvre par voie injectable et/ou orale à un rythme cyclique et une posologie, adaptée à chaque patient en fonction de sa surface corporelle (dose/m²) ou de son poids (cas des protocoles pédiatriques). Ils sont validés précisément en amont par l'expérimentation clinique préalable^[25].

Une meilleure gestion des effets indésirables autorise un accroissement des doses de chimiothérapie qui permet d'augmenter son efficacité sur certaines tumeurs. Les chercheurs ont une meilleure connaissance des mécanismes de la chimiorésistance ce qui amène à envisager de nouvelles stratégies de lutte.

La génomique représente une piste prometteuse. En effet, après les gènes de susceptibilité (ex : *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *CHEK2*, *ATM* et *BRIP1* dans le cancer du sein) qui apportent une notion de risque de développer le cancer, et l'utilisation de la détection quantitative du transcrit *BCR/ABL* pour le suivi de la maladie résiduelle de certaines formes de leucémies, on dispose désormais de marqueurs tumoraux qui donnent un pronostic sur le résultat du traitement. Par exemple, 40% des patients souffrant d'un cancer colorectal métastatique présentent le gène *KRAS* muté, or dans ce cas, et malgré la présence du récepteur à l'EGF, l'association d'un anticorps anti-EGFR tel que le Cétuximab (ERBITUX[®]) à une chimiothérapie de type Folfox ou Folfiri n'apporte aucun bénéfice^[26, 27]. La génétique moléculaire permet donc de faire bénéficier ces innovations thérapeutiques (souvent très coûteuses) aux patients qui en tireront le meilleur bénéfice clinique

b. Les réseaux de soins en cancérologie

La mesure n°29 du Plan Cancer 2003-2007 appelle à promouvoir les réseaux de cancérologie pour coordonner l'ensemble des acteurs dans une approche plus globale et

pluridisciplinaire de la maladie cancéreuse mais centrée autour du patient^[Figure 3], et la mesure n°41 appelle à favoriser les soins à domicile et les alternatives à l'hospitalisation^[8].

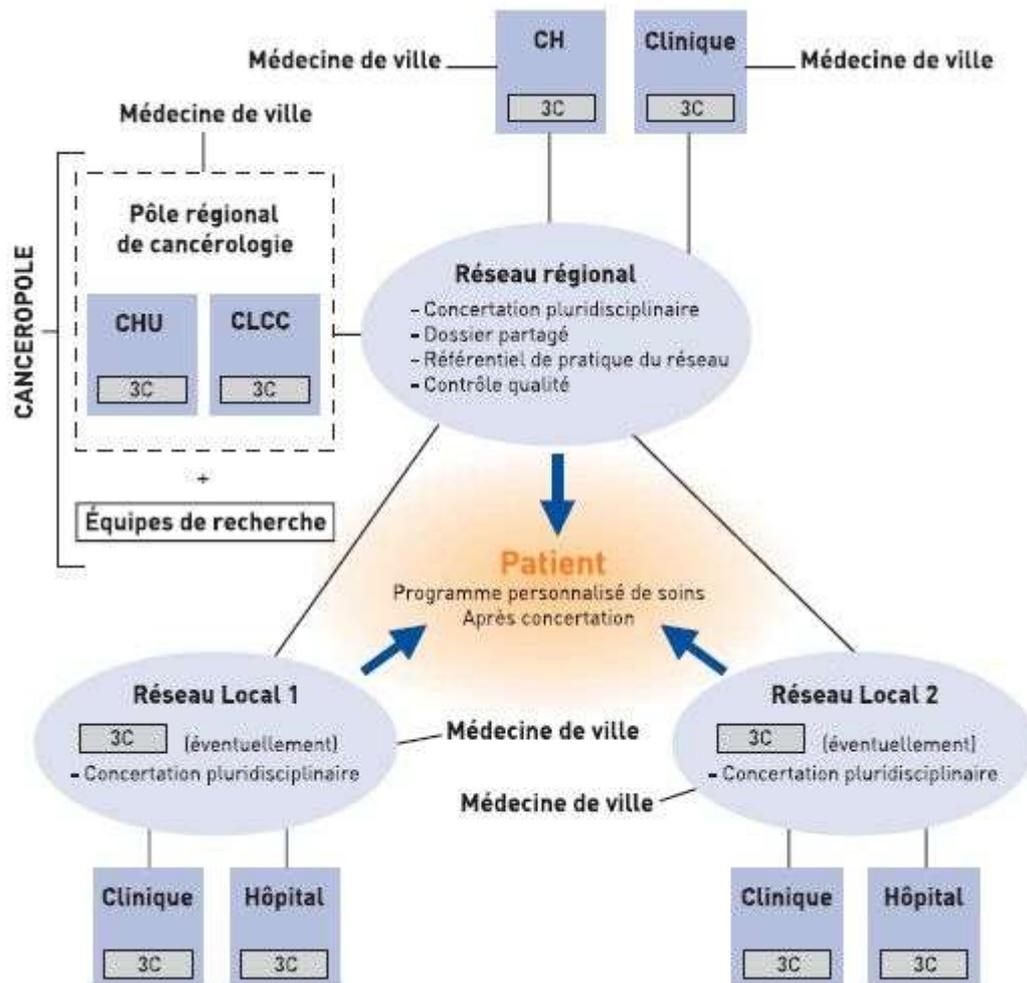


Figure n°3 : Schéma des réseaux de soins centrés sur le patient

Dans le respect du cahier des charge de l'INCa^[28], les réseaux régionaux harmonisent notamment les pratiques médicales des réseaux territoriaux en validant des protocoles de prise en charge, et développent des alternatives à l'hospitalisation telles que la chimiothérapie à domicile.

Les enjeux sont multiples et se déclinent en fonction du point de vue :

- **Pour le patient** : s'il est impératif de garantir la sécurité et d'assurer la continuité des soins, la chimiothérapie à domicile a pour ambition d'améliorer sa qualité de vie, en diminuant les contraintes de déplacement, en réduisant le risque

d'infections nosocomiales, et en maintenant le patient au sein de son environnement familial plus rassurant que le milieu institutionnel hospitalier.

Cependant, le patient y perd le contact fréquent avec l'équipe de référence, et la possibilité de rencontrer les autres malades.

- Pour les établissements de santé : la chimiothérapie à domicile permet de réduire l'affluence dans les services d'Hôpital de Jour (HDJ), de participer à la maîtrise des coûts par unité d'œuvre, et à la valorisation de l'activité au regard de la Tarification à l'Activité (T2A).
- Pour l'URCAM : la chimiothérapie à domicile devrait permettre une diminution globale du coût de la prise en charge thérapeutique, à confirmer par des études pharmaco-économiques.
- Pour le réseau régional : il doit proposer une offre de soin complémentaire de celle de l'Hospitalisation à Domicile (HAD) ; assurer la coordination des soins (rôle de la cellule de coordination territoriale) ; garantir l'information des acteurs et la traçabilité de leurs actions grâce au Dossier Communicant en Cancérologie (DCC) ; et sécuriser le circuit du médicament, par exemple par la préparation centralisée des chimiothérapies injectables.

NB : Précisions sur la différence entre « chimiothérapie à domicile », HAD et MAD :

- *Le Maintien A Domicile (MAD)* est géré par les pharmaciens d'officine ; il comporte essentiellement la fourniture et la maintenance du matériel médical (y compris l'oxygène) dont les patients en perte de mobilité peuvent avoir besoin.
- *L'Hospitalisation A Domicile (HAD)* correspond au déplacement d'un service hospitalier chez un patient dont l'état de santé nécessite un suivi médical et infirmier lourd. L'HAD peut être formée par un service hospitalier extérieur, une structure associative, ou une structure privée. L'offre d'HAD ne peut s'étendre au-delà de quelques semaines de traitement (soins palliatifs par exemple).
- L'offre de soin des réseaux à domicile en général, et de la chimiothérapie à domicile en particulier, s'adresse quant à elle à des patients actifs au suivi plus léger, pouvant durer plusieurs années. La structure opérationnelle peut alors être plus légère, moins médicalisée, donc plus mobile, et s'exercer en toute sécurité sur une région géographique plus étendue (dans la mesure où elle est structurée autour d'une cellule de coordination).

Par exemple, le traitement du cancer du sein métastatique par Trastuzumab (Herceptin®) en monothérapie peut s'envisager alors que la patiente continue d'assurer un exercice professionnel.

En définitive, ces offres de soin sont complémentaires car elles ne s'adressent pas aux mêmes types de patients.

c. L'Unité de Pharmacie Clinique Oncologique (UPCO)

Dans ce contexte d'exigence de sécurité et de qualité, et conformément aux recommandations des circulaires DGS/DH/AFS n° 98/213^[22] et DGS/DH n° 87/678^[29], l'UPCO a été créée à Nantes en 1997 sous l'impulsion conjointe de son pharmacien responsable le Dr P. Thomaré et du Pr.J-L. Harousseau, chef du service d'hématologie.

L'UPCO est une unité centralisée dévolue à la reconstitution centralisée des agents cytotoxiques, sous isolateur rigide, ce qui permet, outre la protection du manipulateur lors de la reconstitution, de réduire considérablement les risques de contamination micro-biologique et ainsi requalifier les reliquats de matière première lorsque leurs données de stabilité physico-chimique le permettent.

De plus, un logiciel informatique fonctionnant en réseau intranet, conçu et validé pour assurer la prescription, la préparation centralisée ainsi que l'administration des chimiothérapies anticancéreuses, Oncolog®, intégré au système qualité et associé à des outils d'analyse pharmaco-économiques adaptés permet de contribuer à la maîtrise du risque iatrogène, et d'optimiser la traçabilité et la gestion d'une classe médicamenteuse particulièrement inflationniste tant sur le plan du volume de prescriptions que du coût des traitements. En effet, dès 1998, la gestion des reliquats des 6 830 préparations de cytotoxiques injectables a permis *in fine* une économie de près de 10% du budget chimiothérapies anticancéreuses^[30].

Ces économies doivent être mises en regard des données du Programme de Médicalisation du Système d'Information (PMSI) qui ont montré que le nombre de séances de chimiothérapie était en progression constante de 1999 à 2001, et cette tendance se poursuit ; En 2000, un total de 785 688 chimiothérapies a été administré en France. De plus, le montant global des achats hors taxe sur 12 mois à la fin juin 2002 des établissements de santé publics et privés français pour les traitements médicamenteux des patients cancéreux a été estimé à 720 millions d'euros au titre des médicaments anticancéreux. Ainsi, en douze ans, les ventes des seuls

anticancéreux sont passées de 87 millions à 534 millions d'euros à l'hôpital, soit une progression de +514%^[31].

ANNEE	1998	2003	2004	2005	2006	2007	2008 (au 30/09)	1998-2007	Prévisions 2004-2008
BUDGET CYTOTOXIQUES	1 015 863 €	1 728 270 €	3 175 859 €	4 119 378 €	5 251 143 €	6 856 963 €	5 415 297 €	574,99%	127%
NOMBRE DE PREPARATIONS REALISEES	6905	16094	17760	17918	19489	20197	18485	192,50%	39%
NOMBRE DE PREPARATIONS DETRUITES	76	126	221	173	160	196	219		
en % du budget total	1 602 € 0,16%	10 549 € 0,61%	dont 38 HGRL 20 929 € 0,66%	dont 10 HGRL 21 975 € 0,53%	dont 15 HGRL 21 093 € 0,4%	21 127 € 0,3%	26 122 € 0,5%		
COUT DES RELIQUATS GENERES	51 646 €	448 482 €	491 514 €	735 086 €	858 844 €	972 781 €	1 793 092 €		
COUT DES RELIQUATS DETRUITES	6 867 €	26 868 €	23 495 €	32 157 €	50 670 €	61 962 €	68 963 €		
en % du budget total	0,67%	1,50%	0,74%	0,78%	1,0%	0,9%	1,3%		
DEPLACEMENTS DES PHARMACIENS D'ASTREINTE	10	6	10	34	15	8	15		
en % du budget total	661 € 0,06%	428 € 0,0248%	715 € 0,0225%	2 431 € 0,0590%	1 072 € 0,0204%	572 € 0,0083%	1 072 € 0,0200%		
ECONOMIE NETTE en pourcentage du budget total	4,20%	23,2%	14,0%	678 523 € 16,5%	786 009 € 15,0%	889 120 € 13,0%	1 696 935 € 31,3%	208,73%	198%

NB: L'économie nette correspond à :

$Y = \text{Valeur des reliquats générés} - \text{Valeur des reliquats périmés} - \text{Valeur des préparations détruites} - \text{Coût lié aux déplacements de pharmaciens d'astreinte.}$

Figure n°4 : Tableau de synthèse des indicateurs de l'UPCO

L'activité de cancérologie du bassin de population de la région des Pays de la Loire est en plein essor. En 2007, l'UPCO a dénombré près de 20 200 préparations de cytotoxiques injectables (et déjà 18 485 sur les trois premiers trimestres de 2008 !), contre 17 900 en 2005, soit une progression de 12,7% (+192% depuis 1998 !), et son budget alloué aux cytostatiques a été multiplié par 6,4 depuis sa création, atteignant 6 536 430 € en 2007. En parallèle, les économies générées par la centralisation des préparations atteignent près de 900 000 € en 2007, soit 13% du budget alloué aux cytotoxiques^[Figure 4]. Ces chiffres sont appelés à progresser de manière exponentielle avec l'intégration dans la centralisation de nouvelles molécules particulièrement coûteuses telles que les anticorps monoclonaux ; l'enjeu est de taille puisque ces molécules innovantes sont facturées en sus de la T2A, or, une préparation de chimiothérapie standard coûte environ 300 € contre 1000 à 4000€ et une moyenne de 2200€ pour une poche de chimiothérapie dite « hors T2A »^[32].

Avec de telles sommes en jeu, l'intérêt d'une centralisation des préparations est clairement évident.

d. Démarche qualité

Le caractère mutagène, tératogène et carcinogène de la chimiothérapie anticancéreuse a été clairement démontré dans la littérature^[33]. Le contact répété avec les cytotoxiques lors des reconstitutions ou encore lors de leur administration peut engendrer chez le manipulateur les mêmes effets indésirables que chez les patients. Il est donc capital de garantir également sa sécurité^[34, 35].

Plusieurs études ont démontré les effets néfastes et les risques liés à la manipulation de ces cytotoxiques, notamment lorsqu'il a été découvert un pouvoir mutagène au niveau des urines de personnes ayant manipulé de tels produits^[36, 37, 38, 39,40, 41]. Mais il convient cependant de relativiser le risque d'apparition des symptômes en fonction de l'indice d'exposition du personnel aux cytotoxiques^[35].

Ainsi, les préparations de médicaments cytotoxiques présentent un certain nombre de spécificités : index thérapeutique étroit, toute erreur de manipulation ou de dose pouvant avoir de graves conséquences, risques pour le manipulateur et l'environnement, nécessité d'éviter toute contamination croisée, stérilité pour les préparations injectables, coût élevé. Ces particularités justifient un haut niveau d'exigences pour ces préparations.

L'UPCO a été créée dans cette optique, avec une démarche volontaire de certification de l'unité fonctionnelle (UF) en accord avec les directives réglementaires, notamment la circulaire DGS/DH/N° 678 de 1987^[42] relative à la manipulation des médicaments en milieu hospitalier qui est à rapprocher des mesures à respecter dans le cadre des Bonnes Pratiques de Préparation^[43]. De plus, l'installation d'un système d'assurance qualité fait partie du contrat d'objectif et de moyens conclu en 1998 entre le CHU de Nantes et l'ARH qui fixe les objectifs en matière de qualité et de sécurité de soins. Il doit prévoir également des indicateurs de suivi et les résultats nécessaires à son évaluation afin de mettre en œuvre des mesures correctives et préventives adéquates^[44]. L'UPCO comporte donc un système d'assurance qualité initialement certifié selon le référentiel ISO 9002:1994^[5] plus exigeant en terme de qualité que les recommandations professionnelles en vigueur et dont les modalités sont décrites dans un manuel d'assurance qualité (MAQ) spécifique.

Depuis novembre 2003, l'UPCO est en conformité avec les nouvelles normes ISO 9001:2000^[6]. Cette certification a été renouvelée en 2006 (certificat AFAQ n°2003/21243).

L'activité de cancérologie, et particulièrement dans le cadre d'un réseau de soins, est soumise à habilitation : elle doit reposer sur un plateau technique performant, équipé d'une structure de reconstitution centralisée compétente et placée sous la responsabilité d'un pharmacien formé à cet effet^[4].

Forte de son expérience dans l'assurance qualité, l'UPCO du CHU de Nantes a donc été sollicitée par OncoPL afin d'étudier la faisabilité pharmaceutique de la prise en charge ambulatoire de patients traités par chimiothérapie injectable, et ce, au décours d'une expérimentation avec centralisation des préparations des cytotoxiques. En effet, le système qualité déjà opérationnel de l'UPCO permet d'évaluer et de contrôler la qualité de l'offre ambulatoire, et ainsi répondre aux exigences de sécurité et traçabilité qu'imposent l'éthique et la réglementation.

3. Contexte réglementaire

a. Définitions légales et conséquences

Contrairement aux préparations dites « hospitalières » réalisées par lots aux propriétés homogènes^[45], les chimiothérapies injectables répondent à la définition des préparations magistrales^[46] : « Tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à **un malade déterminé**, soit **extemporanément** en pharmacie, soit dans les conditions prévues à l'article L. 5125-1. »

Outre des médicaments à usage humain, les chimiothérapies anticancéreuses injectables préparées par l'UPCO sont donc plus précisément des préparations magistrales qui s'inscrivent sur la liste I des médicaments contenant des substances vénéneuses présentant un danger élevé pour la santé.

Ce statut implique donc plusieurs contraintes :

- Fabrication en fonction des besoins prescrits : de quelques minutes à quelques jours seulement avant l'administration au patient.
- Respect des protocoles de sécurité, afin de garantir à la fois la stérilité et la protection des manipulateurs.

- Traçabilité à tous les niveaux :
 - ✓ Par un numéro d'ordonnancier unique, figurant sur la préparation, et permettant de retrouver toutes les informations en cas de non conformité.
 - ✓ De l'étape de fabrication : numéros de lot(s) des spécialités utilisées, manipulateurs et préparateurs *stricto sensu*.
 - ✓ De la poche de médicament : par un étiquetage précis^[47] comprenant :
 - date et heure de préparation
 - conditions de conservation
 - solvant et conditionnement
 - DCI et dose de principe actif
 - identification du patient et son service d'hébergement
 - voie d'administration
 - rappel du danger potentiel par une étiquette blanche à liseré rouge avec une contre-étiquette rouge comportant la mention « Respecter les doses prescrites ».

Par ailleurs, la réglementation impose que dans le cadre d'un essai clinique, un contre-étiquetage spécifique doit être ajouté^[75].

b. Législation du transport

Les produits actuellement transportés dans le cadre du réseau Onco-PL sont considérés comme des « médicaments liquides toxiques NSA », code UN 3249 et appartiennent tous à la classe 6.1 « matières toxiques » de la classification ADR du transport de matières dangereuses par transport routier. Les préparations sont exemptées de cette réglementation du fait des faibles volumes transportés et de l'utilisation à des fins thérapeutiques^[48, 49].

Aucune disposition juridique ou pratique qui permettrait de mettre en œuvre un dispositif de respect des conditions de stockage et de transport des médicaments thermosensibles n'a été précisément définie.

Pour autant, d'après l'article L.5124-2 du CSP^[50], chaque entreprise de fabrication et de distribution de médicaments (à rapprocher de l'UPCO) doit nommer un pharmacien responsable, auquel cette loi, les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)^[51], les BPP^[43], les Bonnes Pratiques

de Distribution (BPD) ^[52] et l'assurance qualité à l'hôpital imposent de prendre les mesures visant à garantir le maintien de l'intégrité, de la qualité et de la sécurité des produits de santé qu'il a sous sa responsabilité, en respectant leurs conditions de conservation, et cela, de la fabrication à la dispensation.

De même, l'article R.5113-2 du CSP précise les obligations du pharmacien responsable pour « organiser et surveiller notamment la distribution des médicaments » et « veiller à ce que les conditions de transport garantissent la bonne conservation, l'intégrité et la sécurité des médicaments »^[53].

Notons que les BPD précisent les obligations et procédures que doivent rigoureusement observer et faire observer les pharmaciens responsables, au risque d'être en infraction devant la loi. L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS) peut en effet décider une suspension partielle ou totale de l'activité de l'établissement et poursuivre pour infraction pénale le pharmacien responsable qui n'aurait pas appliqué ou fait appliquer ces règles sanitaires et de sécurité relatives au transport et au stockage des produits de santé.

c. Législation de la chaîne du froid

Aucun texte de loi ne régit précisément la logistique de gestion de la chaîne du froid des médicaments ; on trouve tout au mieux des recommandations de principes, avec la mise en exergue de la responsabilité du pharmacien en cas d'absence de mise en œuvre des moyens nécessaires à leur conservation.

Il faut donc se soumettre à des textes plus généraux tels que la directive européenne 2003/94/CE^[54] qui établit les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain, ou bien la directive 2001/83/CE du Parlement européen qui institue un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain^[53].

D'un point de vue moins législatif, l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée par l'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments (EMA) ou l'AFSSaPS précise les conditions de transport et de stockage des médicaments. Celles-ci garantissent stabilité du médicament sur le plan de ses propriétés curatives, préventives, et de ses principes actifs.

Parmi ces produits de santé figurent des molécules thermosensibles, dont notamment certains cytotoxiques ; Or, se pose alors la problématique du respect de la température de conservation : « chaîne du froid », à savoir le maintien dirigé et contrôlé de la température entre +2 et +8 °C, en particulier pendant le transport après leur reconstitution et/ou dilution, et « température ambiante », entre +15 et +25°C.

L'AFSSaPS et le Laboratoire National des Essais (LNE) préparent actuellement une norme NF intégrant les règles juridiques concernant les emballages isothermes. Cependant, il existe déjà la norme AFNOR « emballages isothermes pour produits de santé ».

Par ailleurs, le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP) recommande d'instaurer une procédure de réception prioritaire, par du personnel qualifié assurant sa traçabilité par l'enregistrement^[56] :

- ✓ du nom du réceptionnaire,
- ✓ de la quantité et qualité (au minimum le numéro d'ordonnancier identifiant chaque préparation),
- ✓ de la date et de l'heure pour vérification des bons délais de conservation,
- ✓ de la température durant le transport (métrologie)

En outre, les produits ayant subi une excursion de température doivent être clairement identifiés et isolés en quarantaine en attendant une décision du pharmacien responsable. En effet, la congélation, même très brève, peut entraîner une perte d'efficacité et/ou la formation de micro-particules incompatibles avec la voie injectable, et l'exposition à une température trop élevée peut entraîner une dégradation physico-chimique potentiellement toxique. On peut toutefois noter que les incidents sanitaires de ce type sont exceptionnels d'après le faible nombre de sinistres déclarés aux assurances^[57].

d. Législation des réseaux de soins en cancérologie

La mesure n°41 du Plan Cancer 2003-2007^[8] vise à « faciliter la chimiothérapie à domicile et plus généralement les soins à domicile ». Les conditions de développement de la chimiothérapie à domicile avaient déjà fait l'objet d'un rapport de la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHOS) en 2001, proposant des éléments sur les conditions de qualité devant être réunies pour son développement^[58]. Par ailleurs, le rapport

élaboré en juin 2002 par la DHOS et l'AFSSaPS apporte des précisions sur les conditions d'accès aux cytotoxiques dans le cadre de la chimiothérapie à domicile^[59], et l'INCa a établi les Critères d'agrément pour la pratique de la chimiothérapie^[60]. Enfin, en 2003, l'Agence Nationale d'Evaluation en Santé (ANAES) a publié un consensus formalisé d'experts sur les critères d'éligibilité des patients à une chimiothérapie anticancéreuse à domicile^[61], ce qui a permis de définir la typologie d'une chimiothérapie réalisable à domicile et les médicaments qui ne doivent pas être utilisés en dehors d'une structure de soins.

En pratique, le réseau Onco Pays de la Loire s'appuie sur les principaux textes réglementaires suivants :

Pour son financement, la circulaire DHOS-F2/DSS-1A/2005 d'octobre 2005 aborde la fixation des dotations régionales destinées aux établissements de santé et le soutien aux unités de préparation centralisée au sein des Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) dans le cadre de la mesure 41 du plan cancer de 2003^[62]. Pour le remboursement des actes, l'arrêté du 23 janvier 2007 précise la facturation aux régimes d'assurance maladie par les établissements de santé des médicaments inscrits sur la liste prévue à l'article L. 5126-4 du CSP en vue de leur remboursement^[63].

En ce qui concerne les cytotoxiques, l'arrêté du 20 décembre 2004 fixe les conditions d'utilisation des anticancéreux injectables inscrits sur la liste prévue à l'article L.5126-4 du CSP : la rétrocession de cytotoxiques est interdite, sinon par une unité centralisée dans le cadre d'un réseau de soins, et sous couvert de la responsabilité d'un pharmacien^[64]. A ce titre, notons l'exigence qui est faite de mettre à disposition des chimiothérapies « prêtes à l'emploi », or le service de l'UPCO a apporté une plus-value sur la diminution des risques dès le début de son activité en 1997 : chaque poche de chimiothérapie est délivrée tubulée, dans un sur-emballage stérile, et identifiée par un étiquetage réglementaire clair et complet^(voir supra §La).

De plus, la circulaire interministérielle N°DHOS/E4/DGS/SD7B/DPPR/2006/58 du 13 février 2006 établit les conditions d'élimination des déchets générés par les traitements anticancéreux^[65].

Par ailleurs, le pharmacien d'officine n'ayant aucun contrôle sur une prescription qu'il n'a pas lui-même acceptée (rôle de la PUI); il ne peut s'impliquer dans le contrôle de la chimiothérapie préparée en ouvrant le colis. Il est par contre responsable de la conformité du colis fermé, étiqueté et destiné à un patient nommément désigné.

II. Le réseau Onco Pays de la Loire^[66]

1. Structure et Objectifs

La mesure n°29 du Plan Cancer 2003-2007^[8] prévoit « d'assurer d'ici quatre ans la couverture de l'ensemble des régions françaises par un réseau régional du cancer coordonnant l'ensemble des acteurs de soins ». Dans ce contexte, le réseau régional de cancérologie Onco Pays de la Loire (OncoPL) s'est fédéré autour de 6 réseaux territoriaux (RT) associatifs (loi 1901) qui maillent l'ensemble des départements de la région :

- ✓ Mayenne (53) : réseau UPCO 53
- ✓ Sarthe (72) : réseau OncoSarthe
- ✓ Maine et Loire (49) : Association Réseau Cancérologie Anjou Maine (ARCAM)
- ✓ Vendée (85) : réseau OncoVendée
- ✓ Loire Atlantique (44) : 2 réseaux territoriaux :
 - Oncologie Loire Estuaire (OCLE)
 - Réseau Territorial de Cancérologie de Nantes Atlantique (RTCNA)



Figure n°5 : Carte de la géographie du réseau régional OncoPL

L'une des missions d'OncoPL, définies selon un cahier des charges de l'INCa^[60] et relayées par les RT en lien avec les différents 3C du territoire concerné, étant de mettre en place des projets d'alternatives à l'hospitalisation, le réseau s'est appuyé sur six groupes de travail opérationnels multidisciplinaires afin de décliner ses différents objectifs stratégiques à savoir^[Annexe 2] :

- ✓ Valider la typologie des chimiothérapies réalisables.
- ✓ Définir la typologie des patients et leurs critères d'éligibilité en complémentarité de l'offre de soins portée par l'HAD.
- ✓ Garantir une coordination des soins en s'appuyant sur une cellule de coordination territoriale paramédicale à l'instar des modèles canadiens assurant l'interface entre les établissements de santé et l'ensemble des acteurs libéraux impliqués.
- ✓ Rédiger des chartes entre professionnels de santé et réseau.
- ✓ Assurer l'information des acteurs et la traçabilité des actions en lien avec la structuration du DCC.
- ✓ Sécuriser le circuit du médicament du fait notamment de la préparation centralisée des chimiothérapies injectables et de la gestion des déchets.
- ✓ Organiser des programmes de formations validantes pour les professionnels de santé de proximité impliqués.

Ces réflexions ont été menées en respectant constamment les principes directeurs suivants :

- Proximité : permettre au patient des déplacements moins fréquents vers l'univers hospitalier, afin de lui prodiguer des soins chroniques affectant le moins possible sa qualité de vie.
- Liberté de choix : les deux alternatives, entre un traitement en établissement référent ou à domicile, sont clairement présentées, le patient pouvant à tout moment revenir sur sa décision et être de nouveau suivi en institution.
- Sécurité : les soins sont prodigués avec une sécurité maximale.
- Équité : l'organisation assure une prise en charge équivalente sur l'ensemble du territoire régional, sans dépassement tarifaire, en particulier pour le matériel pharmaceutique.

Et dans ce cadre, il a été établi par les différents groupes de travail que le pharmacien d'officine était un acteur de soins de proximité incontournable devant participer à la coordination de l'acheminement des produits à partir de la PUI. Par ailleurs, l'implication volontaire des acteurs de proximité (médecin généraliste, IDE libérales, pharmacien d'officine), a été valorisées

financièrement sous la forme de mesures dérogatoires forfaitaires financées par le Fonds d'Investissement pour la Coordination et la Qualité des Soins (FICQS).

Les objectifs ultimes du réseau OncoPL sont donc l'harmonisation des protocoles, des pratiques médicales et des circuits de soins, en toute sécurité, afin d'obtenir une plus-value significative pour le patient et pour la pharmaco-économie de la prise en charge du cancer. Cependant, les solutions adoptées ne doivent pas être trop spécifiques du territoire d'expérimentation pilote, ni même des Pays de la Loire; En effet, l'important travail mené dans ce cadre pourrait être désormais capitalisé et déployé à l'identique dans d'autres secteurs géographiques, et si tel était le cas, les coûts pourraient être mutualisés, et donc à terme, réduits pour l'assurance maladie.

2. Projet de chimiothérapie ambulatoire en Loire-Atlantique

Dans ce cadre le réseau régional OncoPL a porté deux expérimentations d'alternative à l'hospitalisation avec administration de chimiothérapies injectables au domicile des patients : la première en 2004 sur le réseau territorial OCLE *sans* préparation centralisée des médicaments (rétrocession des spécialités et reconstitution au lit du patient par une infirmière libérale habilitée), la seconde depuis janvier 2007 sur le RTCNA *avec* centralisation des fabrications à l'UPCO du CHU de Nantes, conformément aux dispositions réglementaires^[cf. supra § I.3.d].

L'évaluation du projet pilote de St Nazaire a permis de valider les protocoles de prise en charge par chimiothérapie injectable : 11 molécules cytotoxiques impliquées dans 27 protocoles qui entraînent peu de toxicité, et n'imposent qu'une présence infirmière limitée à moins d'une heure (au-delà, cela relève de l'HAD).

Molécule		Protocole réalisé à domicile	Protocole initié en Hospitalisation et poursuivi à domicile
Immunothérapie (sous-cutané)	Interleukine	IL-2	
	Interféron	Interféron α	
Vinorelbine* Navelbine [®]		Navelbine [®] monothérapie	Cisplatine Navelbine [®] Carboplatine Navelbine [®]
		FUN	Herceptin Navelbine
Gemcitabine* Gemzar [®]		Gemzar [®] monothérapie	Cisplatine Gemzar [®] Carboplatine Gemzar [®] Taxotère [®] Gemzar [®]
Trastuzumab* Herceptin [®]		Herceptin [®] hebdomadaire	
		Herceptin [®] 3 semaines	
		Herceptin [®] – Taxol [®]	
			Herceptin [®] Navelbine [®]
Paclitaxel* Taxol [®]		Taxol [®] hebdomadaire	
		Herceptin [®] – Taxol [®]	
5FU		FUN	ECF
		LV-5FU	Platine 5FU
		VOKES – EIPAL	Folfox
			Folfiri
Fludarabine*		Fludarabine	
Topotécane* Hycamtin [®]		Hycamtin [®]	
Méthotrexate		Méthotrexate hebdomadaire	
Vincristine Oncovin [®]			VAD
Adriamycine			VAD
Bléomycine			BEP
Etoposide phosphate Etopophos [®]		Pour validation au groupe régional	

* molécules très onéreuses, classées « hors GHS » dans le cadre de la T2A, et donc remboursées à l'hôpital par les caisses d'assurance maladie en sus du forfait acte.

Figure n°6 : Tableau des chimiothérapies injectables validées par OncoPL

Cette expérimentation a également permis de valider les procédures de soins, le modèle de coordination ainsi que l'implication des acteurs selon le schéma suivant :

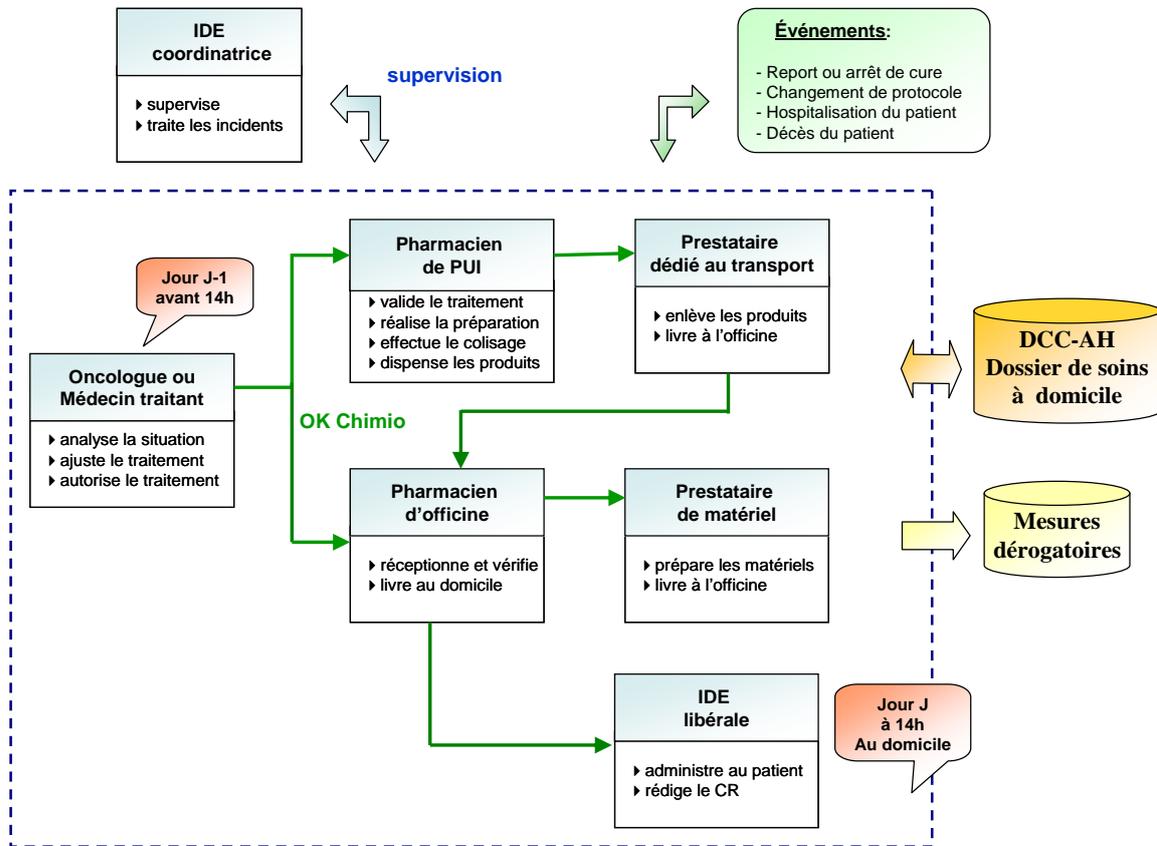


Figure n°7 : Logigramme de l'implication des intervenants dans la réalisation d'une séance

L'évaluation de la seconde expérimentation, effectuée chez des patients adultes pris en charge par le site nord du RTCNA (CRLCC Gauducheau), a permis de valider le rôle de la pharmacie à usage intérieur centralisatrice et notamment les aspects logistiques de colisage et de transport des chimiothérapies préparées en son sein.

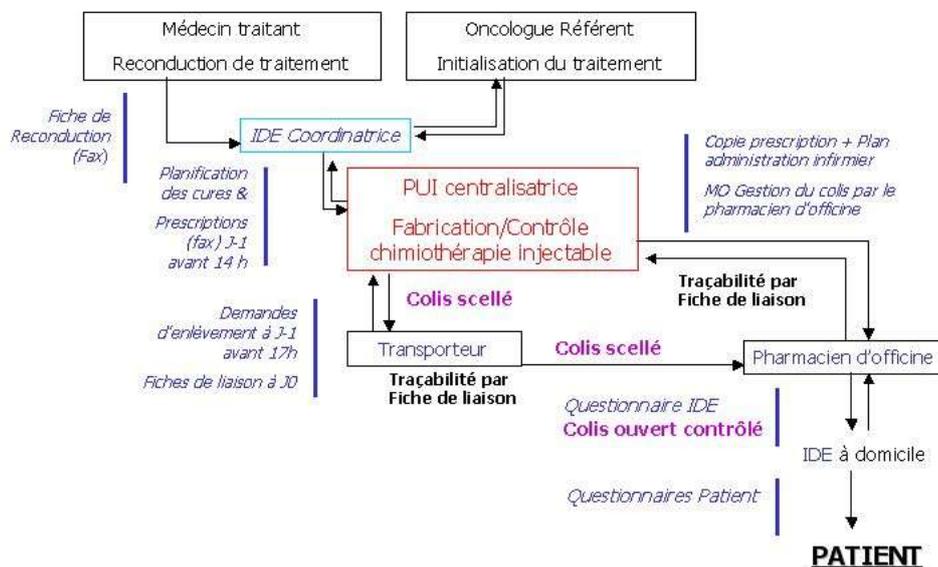


Figure n°8 : Logigramme du rôle de la PUI centralisatrice

3. Déploiement

a. Chartes professionnelles du réseau OncoPL

S'investir dans le réseau est une démarche volontaire mais qui implique le respect impératif des protocoles et des procédures validées par le réseau OncoPL (prescription, analyse pharmaceutique, fabrication et contrôle, colisage et transport, réception et administration) et intégrées au système qualité de l'UPCO. Dans le but de garantir la qualité et la continuité des soins, et ce au-delà du socle opposable de la réglementation, le réseau OncoPL a rédigé des chartes engageant les différents intervenants signataires entre eux.

La rédaction de ces chartes inter-professionnelles vise à formaliser les missions et la prestation fournie par les médecins libéraux, les infirmières diplômées d'état libérales (IDEL), les pharmaciens d'officine, les prestataires et bien sûr le réseau lui-même dans le cadre du développement de la chimiothérapie à domicile, et des soins à domicile coordonnés par le réseau territorial (perfusion et alimentation entérale).

Ces contrats moraux, sans sanction disciplinaire devant la loi en cas de manquement, imposent en substance le signataire à :

- Pas de discrimination vis à vis des malades adressés par le réseau
- Équité des soins dans la dispensation globale des soins pharmaceutiques
- Respect de la qualité de service
- Respect de la prescription en équivalence stricte
- Facturation LPPR (Liste des Produits et Prestations Remboursables): Pas de dépassement tarifaire pour le matériel^[Annexe 3]
- Assistance 24h/24h et 7j/7j en relation avec un prestataire de son choix ayant signé la charte du réseau*
- Utilisation du dossier de soins du domicile du patient, en liaison avec les autres professionnels de santé
- Se former obligatoirement *in primum*
- Assurer dans tous les cas la continuité des soins

* la charte « prestataire », en cours de validation, engage le prestataire en terme de délais de livraison, de couverture géographique du bassin de population concerné par le réseau, et de maintenance réactive.

b. Inclusion d'un patient

Ce projet concerne à terme l'ensemble des patients suivis en cancérologie sur les 6 Réseaux Territoriaux de la Région des Pays de la Loire et relevant de soins validés par le réseau régional pour être réalisés à domicile.

Les soins doivent répondre aux besoins des patients, dans leurs contextes médical et psychosocial. Le RT est garant de l'adéquation « typologie du patient / contexte de réalisation du soin » (hospitalisation à domicile ou coordination des soins via le RT). Tous les patients ne peuvent pas bénéficier de l'offre de soins du réseau de chimiothérapie à domicile, elle n'est donc proposée qu'aux patients répondant aux critères d'éligibilité et aux conditions de faisabilité définies par le réseau OncoPL :

- ✓ Bon état général objectivé par le Performance Status (PS), symptômes peu invalidants^[Annexe 4].
- ✓ Traitement validé par le réseau pour les soins à domicile.
- ✓ Proximité des professionnels de santé (au choix du patient), possibilité d'alerte.
- ✓ Hygiène et sécurité du cadre de vie du patient (vérifiées par l'IDEL et le pharmacien).
- ✓ Sentiment de sécurité du patient et de son entourage.
- ✓ Choix du patient et de son entourage.
- ✓ Adhésion libre et éclairée du patient.
- ✓ Acteurs de proximité formés au préalable.

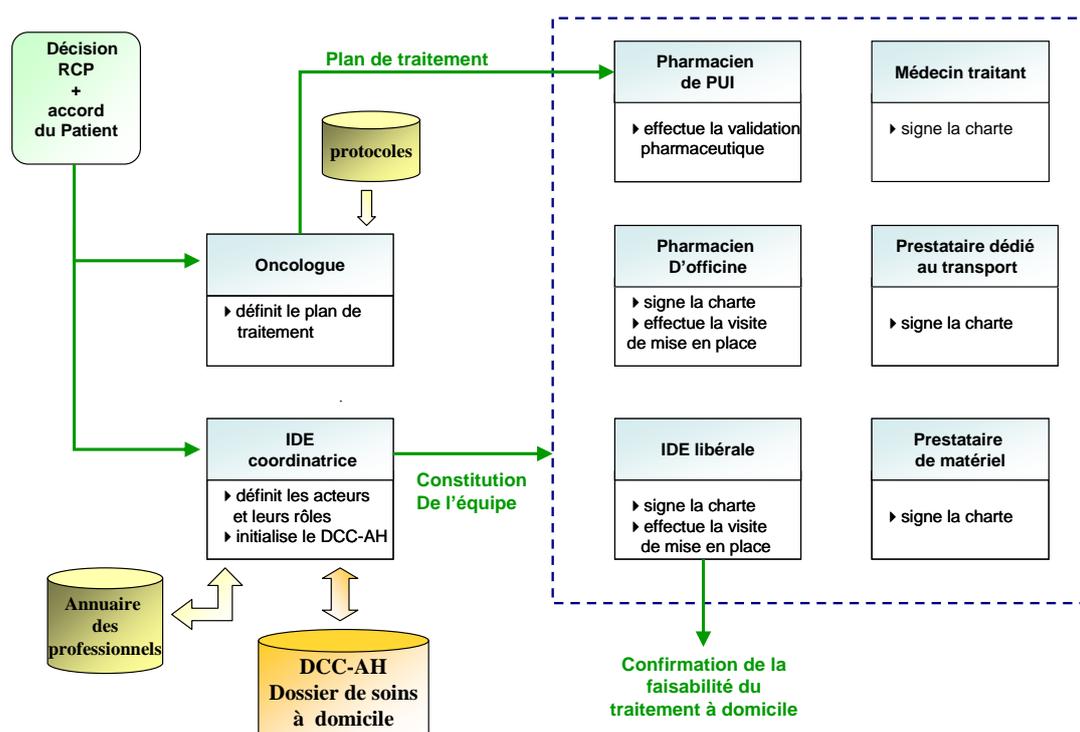


Figure n°9 : Logigramme de la mise en place du plan de traitement à domicile

c. Préparation centralisée

Les pratiques actuelles en matière de prescription des cytotoxiques ne permettent pas à l'industrie pharmaceutique de proposer une présentation standardisée prête à l'emploi car la posologie est adaptée à chaque patient en fonction de ses propres caractéristiques (poids, taille, surface corporelle) et du type de tumeur. De plus, malgré l'apparition sur le marché de formes orales, les cytotoxiques utilisés couramment dans les protocoles sont administrés encore souvent en perfusion. La phase critique de reconstitution-dilution reste donc inévitable.

Ainsi, à l'opposé des conditions de préparation au domicile par l'infirmière, la centralisation des préparations de chimiothérapie apparaît comme la meilleure organisation tant sur le plan de la qualité que de la sécurité.

a. Circuit du médicament à l'UPCO

- 1) Comité du médicament : choix pluridisciplinaire et concerté des spécialités référencées à l'hôpital.
- 2) Commandes en flux tendu passées via la plate-forme d'achats de l'hôpital Saint-Jacques.
- 3) Réception des commandes à l'hôpital Saint-Jacques qui renvoie sur le site de l'Hôtel-Dieu d'où les armoires scellées sont ré-acheminées jusqu'à l'UPCO.
- 4) Contrôle à réception puis rangement par les préparateurs dans l'enceinte climatisée de l'UPCO, dans une armoire propre aux produits à conserver à température ambiante, ou bien dans une chambre froide réservée au stockage et dont la température est monitorée par le logiciel Recwin[®] (remplacé par Progex[®] depuis juin 2007).
- 5) Prescription du traitement de chimiothérapie anticancéreuse :
 - ✓ Saisie conditionnelle dans la base Oncolog[®]
 - ✓ Examen clinique du patient permettant la validation médicale de la cure telle que prévue, ou bien à doses adaptées à l'état de santé du patient. Le médecin dit « senior » modifie éventuellement la prescription et la valide définitivement au niveau informatique.

- ✓ C'est alors seulement que le pharmacien de l'UPCO (interne, assistant spécialiste, ou chef de service) peut autoriser la préparation, après analyse pharmaceutique : taille - poids - surface corporelle cohérents, surface corporelle plafonnée (selon les molécules), doses maximales, doses cumulées, solvants compatibles, contenants adéquats, bugs informatiques éventuels...etc...

Oncolog[®] étant exploité en réseau, l'UPCO peut suivre en temps réel les validations définitives des prescriptions de tous les services équipés.

- 6) Préparation sous isolateur (ou HFAL (Hotte à Flux d'Air Laminaire) en cas d'urgence ou de panne) par un préparateur qualifié, régulièrement formé.
- 7) Sortie de l'isolateur après cycle de rinçage :
 - ✓ Contrôle : patient, produit, solvant, contenant, date.
 - ✓ Etiquetage du sur-emballage avec des étiquettes comportant notamment les doses réellement préparées et le numéro d'ordonnancier pour les patients accueillis en HDJ.
- 8) Stockage (température ambiante dans l'enceinte climatisée, ou dans une deuxième chambre froide monitorée)

ou : Délivrance au service concerné, après paraphe de l'ordonnancier papier avec l'heure et la date, des préparations de chimiothérapie dûment protégées et accompagnées du Plan d'Administration Infirmier (PAI) au premier jour de cure.

↳ Dans le cas des envois dans le cadre du réseau OncoPL^[Annexes 5 & 6] :

- Colisage avec double contrôle
- Livraison du colis à la pharmacie de ville avant 14h00, pour une réalisation des soins dans l'après-midi. Le pharmacien coordonne l'acheminement au domicile du patient avec l'infirmière.
- A un colis correspond un seul patient, et les documents le concernant sont placés dans l'enveloppe scotchée sur le colis :
 - La copie de la prescription signée par le médecin,
 - L'identité et les coordonnées du patient,
 - Le plan d'administration infirmier,
- Le mode opératoire intitulé « Contrôle du colis et opérations à réaliser par le pharmacien d'officine ».
- A réception du colis, le pharmacien complète et signe la fiche navette en présence du transporteur, en réalise une copie qu'il laisse au transporteur et

garde l'original qu'il fera signer à l'infirmière « destinataire final » du colis. Une fois la fiche navette dûment complétée par l'ensemble des intervenants, le pharmacien d'officine faxe le jour même le document à la PUI.

- Le pharmacien contrôle :
 - ✓ L'identité du patient (concordance entre les documents reçus dans l'enveloppe) et les informations reçues les jours précédents, en ouvrant l'enveloppe kraft.
 - ✓ L'intégrité globale du colis.
- Le pharmacien d'officine se met en lien avec l'infirmière pour lui remettre le colis, les documents qui lui reviennent, ainsi que l'enveloppe contenant les questionnaires.
- En attente de remise à l'infirmière, le colis doit être stocké tel quel, à température ambiante.
- En présence de l'IDEL, le colis doit être ouvert, la préparation vérifiée par l'infirmière (identité du patient, conformité de la molécule, du véhicule et de la dose, date et heure de péremption).

9) Administration sans délai au patient par un(e) infirmier(ière) diplômé(e) d'état.

10) Elimination des contenants par le circuit des Déchets d'Activité de Soins à Risque Infectieux (DASRI) aboutissant à une incinération, c'est-à-dire dans des Unités d'Incinération des Ordures Ménagères (UIOM) autorisées. La désinfection étant interdite pour ce type de déchets. Cependant, si tout ou partie d'une chimiothérapie n'est pas administrée, elle doit être rapatriée à l'UPCO pour suivre le circuit de destruction des cytotoxiques, avec incinération à 1200°C, en accord avec la circulaire interministérielle N°DHOS/E4/DGS/SD7B/DPPR/2006/58 du 13 février 2006^[65].

β. Oncolog[®]

Le logiciel informatique Oncolog[®] est un outil de gestion des prescriptions de chimiothérapie développé par Cap Gémini[®] sur la base d'un cahier des charges établi par une équipe pluridisciplinaire coordonnée par le pharmacien responsable de l'UPCO, la licence

appartenant au CHU de Nantes. Il bénéficie de mises à jour évolutives régulières intégrant des améliorations de sécurité, de traçabilité des modifications, de maniabilité, de stabilité logicielle, et des ajouts de nouveaux modules comme par exemple la gestion de la T2A, la gestion des séjours, l'interfaçage avec Clinicom[®], l'affichage simplifié de certaines données avec possibilité de consultation conservée.

Outre la saisie informatisée des prescriptions, Oncolog[®] offre une aide à la prescription avec la possibilité de consulter les antécédents de traitement par chimiothérapie, les doses cumulées, un thésaurus de protocoles, et des référentiels de spécialités médicamenteuses et dénominations communes internationales (DCI) intégrant les informations de doses maximales, de choix de matériel compatible, de voies d'administration.

Le fonctionnement d'Oncolog[®] en réseau intranet s'appuie sur une base de données Oracle[®] 9.1 sous le mode « clients-serveur », et un accès sécurisé par l'attribution nominative d'un mot de passe personnalisé assurant la confidentialité du système. Il existe 6 différents niveaux d'accès hiérarchisés, libres en lecture mais limités en écriture. Les habilitations en fonction du profil d'utilisateur sont :

- ✓ « *Administrateur* » : accès illimité au logiciel.
Pour plus de sécurité et traçabilité, seul le pharmacien responsable de l'UPCO ou son remplaçant bénéficie de ce type d'accès.
- ✓ « *Pharmacien Senior, Junior, ou d'astreinte* » : visualisation des validations en temps réel, analyse pharmaceutique des prescriptions et édition des plans de préparation, PAI, étiquettes définitives.
- ✓ « *Prescripteur Senior* » : saisie prescription + validation définitive.
- ✓ « *Prescripteur Junior* » : saisie prescription sous réserve.
- ✓ « *Préparateur* » : visualisation des validations en temps réel.
- ✓ « *Infirmière* » : validation informatique de l'administration (ou non) de chaque préparation de chimiothérapie.

Au-delà d'une parfaite réponse aux exigences réglementaires actuellement en vigueur, Oncolog[®] constitue la « pierre angulaire » du système qualité de l'UPCO, car il gère les principaux enregistrements supports de l'identification des faits^[Annexes 7-11].

γ. L'isolateur de l'UPCO

L'enceinte stérile de préparation de l'UPCO est un isolateur rigide à quatre postes de marque Sieve France[®]. Il comporte deux sas d'entrée-sortie indépendants ainsi qu'un système de transfert rapide DPTE (Dispositif Porte de Transfert Etanche) permettant une sortie en urgence.

Le cycle de stérilisation d'entrée dure 24 minutes : 12 minutes de stérilisation à l'acide peracétique nébulisé puis pulsé, et 12 minutes de rinçage à l'air médical. Le cycle de sortie quant à lui se résume à 3 minutes de rinçage à l'air médical, éliminant ainsi les vapeurs.

Ce système permet d'annoncer la délivrance d'une prescription imprévue d'une préparation de chimiothérapie en moins de 90 minutes (42 minutes en moyenne en 2007). Toutefois, en mode dégradé (panne technique) ou en astreinte d'urgence vraie, une hotte à flux d'air laminaire (HFAL) est présente au sein de l'UPCO.



Figure n°11 : Photos de l'isolateur et de l'HFAL à l'UPCO

III. Qualification de performance du transport^[66, 67]

1. Enseignements tirés du système inter-établissements

a. Audit du trajet HD-HGRL

Dans le cadre de la certification de l'UPCO, des audits de suivi sont planifiés périodiquement ; Un des objectifs de l'audit de 2006 a été d'intégrer au périmètre de certification le processus de transport des chimiothérapies entre les différents sites du CHU de Nantes. Pour cela, un état des lieux de ce processus a été effectué, notamment en ce qui concerne le respect des températures assurant la stabilité de la préparation, au regard des recommandations relatives aux Bonnes pratiques de gestion des produits de santé soumis à la chaîne du froid entre 2 et 8°C publiées par l'Ordre des pharmaciens^[56] et conformément aux BPF^[51] et autres recommandations concernant le transport de médicaments^[68, 69]. Cette réflexion nous a amené à réaliser une validation de ce transport isotherme en concevant un mode de colisage et sa qualification, afin d'assurer la conformité du produit autorisant son administration au patient.

Au CHU de Nantes, l'hôpital Saint-Jacques (HSJ) a mis en place un système quotidien de deux navettes inter-établissements essentiellement pour transporter les prélèvements biologiques, entre les différents sites du CHU : hôpital Guillaume & René Laennec (HGRL), Hôtel-Dieu (HD), hôpital Saint-Jacques (HSJ), hôpital Bellier, centre Beauséjour.^[Annexe12]

Ces navettes passant à quinze reprises à l'Hôtel-Dieu, l'UPCO les utilise afin d'acheminer les chimiothérapies dans les services excentrés. Le trajet HD-HGRL représentant le circuit le plus critique., il a été retenu pour la qualification du transport des chimiothérapies à l'occasion du renouvellement de la certification de l'UPCO. Sur les deux véhicules en service en routine, six départs de navettes sont prévus pour ce trajet chaque jour, du lundi au vendredi : à 9h30, 10h30, 12h45, 14h30, 15h00 et 17h15. L'UPCO en utilise en moyenne 2,05 chaque jour selon l'activité de soin de l'HGRL^[Annexe 13].

Les compromis logistiques entre les demandes des services cliniques et les possibilités d'offres de l'UPCO conduisent à définir trois types de colis en fonction de leur contenu : température idéale de conservation de la molécule, et heure de fabrication.

b. Problématiques soulevées

- Actuellement, les préparations de chimiothérapie sont envoyées à l'HGRL dans des colis non qualifiés. Outre le maintien de la température souhaitée dans l'enceinte du colis, c'est ici la sécurité des manipulateurs en cas de fuite qui n'est pas respectée avec ce matériel.
- Le système de navettes du CHU de Nantes n'étant pas spécifique, il n'est pas toujours parfaitement adapté au transport des chimiothérapies.
- Enfin et surtout, il nous a été impossible d'établir un modèle satisfaisant afin de qualifier les trois situations de transport et ainsi s'assurer que les conditions de température requises à la bonne conservation des chimiothérapies envoyées seraient respectées. En effet, on observe une importante dispersion des molécules envoyées (15 sur la période d'observation, mais potentiellement beaucoup plus encore) et surtout une trop grande variabilité des charges en terme de volume (de 100mL à 3L ou plus !).

Deux options se présentent alors pour garantir la température idéale de conservation durant le transport : adapter la charge à la température, ou au contraire adapter la température à la charge.

Dans le premier cas, il s'agit de compléter la charge de préparations de chimiothérapie à envoyer par des poches factices, remplies de sérum physiologique par exemple, afin de garantir l'eutexie thermique d'une charge finale prédéfinie et pour laquelle on a modélisé et qualifié le circuit de température au préalable. Cette solution, bien que très satisfaisante d'un point de vue économique, est rejetée en raison du risque non négligeable de confusion entre les préparations, entraînant l'administration au patient d'un placebo inerte en lieu et place du produit actif prescrit ; ce qui serait bien sûr inacceptable.

La seconde piste évoquée consiste au recours à des valises de type Coldway[®] par exemple, qui produisent un froid actif adapté à la charge du colis. Quel que soit la charge de chimiothérapie à envoyer, la température est maîtrisée. Cependant, cette haute technicité a un coût très élevé, de l'ordre de 1900€ par dispositif, hors taxes et hors maintenance, or il en faudrait au moins cinq pour que le circuit fonctionne, d'autant plus que chaque valise est assez fragile. Cette piste est donc également abandonnée.

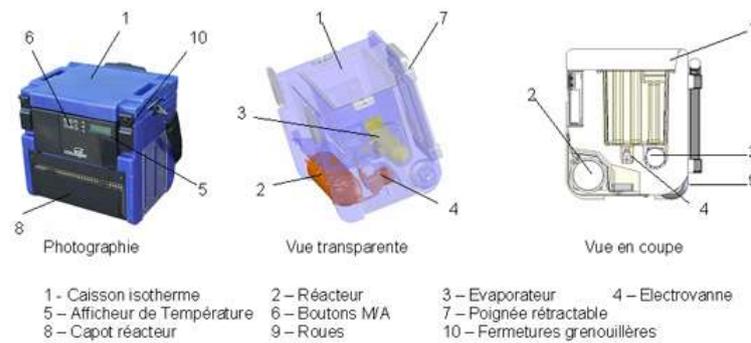


Figure n°11 : Schéma d'une valise AlcatheRM® de Coldway®

La solution finalement adoptée par l'UPCO consiste en une simple adaptation de matériel : les glacières sans accumulateur de froid remplacent les colis qui n'offrent pas les garanties de sécurité requises pour les manipulateurs. Toutes les préparations sont donc désormais transportées dans des glacières sans accumulateur de froid. Cette décision repose sur le fait que le système de fabrication-envoi-administration fonctionne en flux tendu permettant de s'affranchir des contingences strictes de température : en effet, les chimiothérapies doivent revenir à la température ambiante avant d'être injectées au patient, et ce quel que soit leur température optimale de conservation. Il va de soi que cette qualification est acceptable uniquement si les poches de chimiothérapies sont préparées et administrées extemporanément. Dans tous les autres cas se pose un problème de rupture de la chaîne du froid potentiel.

Cette solution intellectuellement non satisfaisante elle n'est pas inapplicable dans le cadre du réseau OncoPL car les chimiothérapies ne sont pas systématiquement préparées puis administrées extemporanément. Aussi, il a été demandé aux entreprises candidates pour le conditionnement de fournir une solution de colisage unique garantissant le maintien de la température souhaitée pour une charge comprise entre 2 et 250mL (adaptée aux protocoles du réseau) et à tout type d'environnement climatique de transport.

2. Exigences du réseau OncoPL

Dans le respect des critères d'agrément de l'INCa et du SROS III de cancérologie des Pays de la Loire, le groupe de travail pharmaceutique (réunissant des pharmaciens représentatifs de centres hospitaliers, d'établissements PSPH et d'établissements privés, animé par un médecin expert à Onco-PL et coordonné par la PUI du CHU de Nantes) a établi les exigences du réseau

pour répondre aux maîtres mots de la chimiothérapie à domicile : *Accessibilité, Qualité, Sécurité* et *Traçabilité*, appliqués au transport.

Le cahier des charges rédigé pour la prestation de transport impose notamment au transporteur :

- ✓ de prévoir des enlèvements quotidiens, du lundi au vendredi inclus, entre 9h00 et 10h00, et
- ✓ d'assurer la livraison sans dégradation à 14H00 au plus tard
- ✓ dans toutes les officines du département de Loire Atlantique
- ✓ et ce avec un système qualité avec traçabilité du transport.

Le colisage quant à lui, doit être qualifié pour maintenir l'intégrité de tout type de chimiothérapie à transporter à $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ ou $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ en profil environnemental hivernal ou estival et avec une performance durable de 25 heures.

3. Choix du transporteur

a. Engagements du transporteur

Le marché n'excédant pas 750 k€, un appel d'offre n'était pas nécessaire ; Le CHU de Nantes a donc procédé à une consultation sous la forme d'une procédure adaptée afin de mettre en concurrence, dans le respect du Code des marchés publics, les transporteurs potentiels.

La prestation consiste à assurer l'enlèvement de colis au CHU de Nantes pour livraison à des pharmaciens d'officine ou par voie dérogatoire à l'infirmière diplômée d'état habilitée à la prise en charge thérapeutique du patient. Le transporteur doit pouvoir desservir les 444 pharmacies d'officine que comporte le département de Loire-Atlantique. En se conformant aux bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain et des produits mentionnés à l'article L.5136-1 du CSP^[52, 70].

Le transporteur se doit de maîtriser les risques de contamination croisée, et de maintenir l'intégrité du colis ; pour cela, il s'engage à positionner les colis dans le véhicule de sorte que tout risque de basculement ou de choc soit évité, et assurer le maintien de l'intégrité des colis et de leurs performances en terme de température, aussi bien en période estivale qu'hivernale.

En termes d'assurance qualité, la solution logistique retenue doit proposer une solution de traçabilité des produits et/ou du véhicule (fiche de traçabilité, puce RFID, système GPS, chauffeur joignable sur portable, ou autre) et préciser les modalités de gestion des non-conformités (vol, avarie, retard d'acheminement, possibilité d'assurance des produits).

Le coût proposé doit présenter une tarification forfaitaire et/ou avec indice kilométrique.

Le respect des contraintes horaires est primordial dans la qualité de la prestation logistique, afin d'assurer une prise en charge optimale du patient. Ainsi, la mauvaise exécution des prestations, notamment le retard dans la prise en charge et la livraison des colis, pourra donner lieu à la résiliation du contrat ou, à défaut, l'application de pénalités calculées suivant le montant forfaitaire du transport. Elles seront égales à :

- 100 % pour 30 minutes de retard
- 200 % pour 60 minutes de retard
- 400 % au-delà.

b. Dépouillement des offres

En janvier 2007, le marché a été attribué à Pharmadom-Orkyn[®], qui, en l'absence de toute référence sur ce type de prestation, a eu le mérite de proposer une solution complète et bien structurée, à concurrence de 57,40€ TTC parcolis unitaire transporté. Cependant, après réévaluation annuelle, le marché a été réattribué à l'entreprise pharmaceutique OCP[®] avec une note de 4,08/5 octroyée en fonction des critères suivants :

- ❶ 60 % - Valeur technique de l'offre appréciée en fonction des éléments suivants :
 - ↳ 40% : Délai entre l'enlèvement et la livraison des colis,
 - ↳ 35% : Démarche d'assurance qualité du candidat,
 - ↳ 25% : Moyens mis à la disposition de l'établissement pendant la durée d'exécution du marché.
- ❷ 40 % - Prix de la prestation.

En effet, sur les trois offres recevables^[Annexe 14], la société Pharmadom-Orkyn[®] a proposé une offre sans amélioration, notamment en terme de coût ; l'offre Taxicolis[®] s'est avérée la plus coûteuse du fait du nombre variable de colis par jour (1 à 10) et des distances de livraison croissantes (extension géographique de la prise en charge donnant 2/3 des patients résidant à plus

de 25 km de l'UPCO, lieu d'enlèvement). De plus, outre une réduction des coûts de 26%, l'OCP® apporte trois nouveautés appréciables :

- la possibilité d'enlever les colis dès la veille des soins avec stockage sur une plateforme sécurisée pharmaceutique de proximité (Vertou) et livraison le matin (garantie du respect des horaires et souplesse par rapport à l'heure d'administration du produit au patient),
- l'OCP® est une entreprise appartenant à la section C des pharmaciens grossistes répartiteurs ce qui permet de maintenir une chaîne de qualité pharmaceutique depuis notre institution jusqu'à l'officine livrée.
- 60% des officines de Loire Atlantique sont déjà des clients de cette entreprise de dimension nationale au savoir-faire reconnu.

4. Choix du colisage

a. Objectifs de la qualification de performance

La PUI a la responsabilité de maintenir la qualité des produits de l'UPCO jusqu'à l'officine qui en assure la réception. Or, le respect de la chaîne de température, plus particulièrement lors de la distribution des médicaments est un problème complexe qui doit tenir compte d'un grand nombre de contraintes. C'est donc par la maîtrise des transports et par une information claire aux intervenants que la chaîne de température ne sera pas rompue

La première étape pour résoudre un problème de chaîne de température consiste à répertorier ces contraintes :

- Le volume des produits à transporter, ici de 2mL à 250mL, est un facteur déterminant.
- Les limites de la température de conservation influence le choix de l'emballage, la source de froid.
- Connaître l'impact d'une température négative dans le cas de la tranche +2°C à +8°C, certains produits pouvant être altérés par congélation (cas de certains anticorps).
- La durée du transport est la totalité du temps passé par le produit transporté en dehors d'un stockage sous température contrôlée, ici jusqu'à 25 heures.

- La température extérieure moyenne pendant le transport conditionne également le mode d'expédition ; De plus, l'inertie thermique du produit est directement proportionnelle à la masse du produit, à son poids en eau et au temps passé en chambre froide (définition des référentiels de température pour la qualification : été/hiver, veille/matin).

La qualification de performance doit pouvoir éviter les écueils liés à la congélation, d'ouverture malencontreuse du colis, les retards non planifiables (grèves, accidents), et pallier aux risques de dégradation des chimiothérapies : apparition de dérivés toxiques, baisse de la teneur en principe actif, modification des caractères organoleptiques ou pharmaco-techniques, exacerbation des interactions contenu-contenant.

Globalement, les objectifs sont de sécuriser l'acheminement de produits thermosensibles en garantissant l'intégrité, la stérilité et la traçabilité des produits, de la manière la plus efficiente.

b. Solutions envisagées

L'expérience du système inter-établissement du CHU de Nantes a permis d'envisager des solutions de colisage plus adaptées aux exigences du réseau OncoPL :

- Une option entièrement externalisée qui comporte la mise en colis, la qualification et le transport réalisés par une société extérieure au CHU et au réseau. Cette sous-traitance s'est avérée très vite trop coûteuse.
- Une option mixte avec colis réutilisables : la mise en colis est qualifiée par une société conceptrice, et le transport est assuré par une société externe. Cette solution a été rejetée car la masse critique d'activité est insuffisante pour que l'investissement dans des systèmes de froid embarqué (Coldway[®] par exemple) soit rentable, d'autant que se posent alors les contraintes de rapatriement des chimiothérapies non administrées dans des délais raisonnables.
- Enfin, une option mixte avec colis à usage unique : la mise en colis est qualifiée au préalable selon un cahier des charges spécifique, et le transport est assuré par une société

externe. Malgré les contraintes d'encombrement à la PUI, et de gestion des déchets d'emballage qui incombent alors au patient et à sa famille, c'est la solution qui a été retenue car elle est la plus adaptée à l'activité du réseau territorial.

c. Matériel et méthode de la qualification Kalibox[®] [71]

En réponse à la variabilité des fluctuations de température externe lors d'un transfert de container isotherme, l'objectif de cette validation est de démontrer que le dispositif isotherme thermo-régulé Kalibox[®] permet d'acheminer, selon les exigences du réseau, des volumes définis de chimiothérapie dans une gamme de température comprise entre +2°C et +8°C ou +15°C et +25°C, et ce pour différentes températures externes observées.

a. Référentiels thermiques

La validation n'est pas concurrente à l'expédition réelle de lots commerciaux : c'est une validation prospective. Le processus réel d'expédition des produits a donc fait l'objet d'une modélisation : il a été fractionné/divisé en sous étapes auxquelles des températures et durées d'exposition sont affectées. Cela a permis d'établir des référentiels thermiques parfaitement représentatifs des conditions réelles de transport, autorisant l'extrapolation des résultats et leur application au circuit de chimiothérapie à domicile.

L'activité du réseau devant être assurée tout au long de l'année, et les colis pouvant être enlevés la veille ou le matin, il a été défini quatre référentiels thermiques intégrant les périodes été/hiver sur une durée de 9 ou 25 heures :

Référentiel thermique n°1 : Préparation la veille à 17h - Période Hivernale - 25 heures					
Températures en °C	Simulation circuit logistique	Plages d'exposition (en h)			Durées d'exposition
		(J-1 17:00)	0 - 17	(JO 10:00)	
+20	Préparation des caisses la veille (produits et gel packs placés dans l'emballage)	(J-1 17:00)	0 - 17	(JO 10:00)	17 h
+10	Remise au transporteur Transport à température ambiante	(JO 10:00)	17 - 19	(JO 12:00)	2 h
+25	Livraison et stockage à l'officine	(JO 12:00)	19 - 21	(JO 14:00)	2 h
+10	Transfert véhicule infirmière	(JO 14:00)	21 - 21,5	(JO 14:30)	0,5 h
+18	Stockage chez le patient (à température ambiante)	(JO 14:30)	21,5 - 25	(JO 18:00)	3,5 h

Référentiel thermique n°2 : Préparation la veille à 17h - Période Estivale - 25 heures					
Températures en °C	Simulation circuit logistique	Plages d'exposition (en h)			Durées d'exposition
		(J-1 17:00)	0 - 17	(JO 10:00)	
+20	Préparation des caisses la veille (produits et gel packs placés dans l'emballage)	(J-1 17:00)	0 - 17	(JO 10:00)	17 h
+25	Remise au transporteur Transport à température ambiante	(JO 10:00)	17 - 19	(JO 12:00)	2 h
+25	Livraison et stockage à l'officine	(JO 12:00)	19 - 21	(JO 14:00)	2 h
+25	Transfert véhicule infirmière	(JO 14:00)	21 - 21,5	(JO 14:30)	0,5 h
+25	Stockage chez le patient (à température ambiante)	(JO 14:30)	21,5 - 25	(JO 18:00)	3,5 h

Référentiel thermique n°3 : Préparation le matin à 9h00 - Période Hivernale - 9 heures					
Températures en °C	Simulation circuit logistique	Plages d'exposition (en h)			Durées d'expositio
		(JO 9:00)	0 - 1	(JO 10:00)	
+20	Préparation le matin	(JO 9:00)	0 - 1	(JO 10:00)	1 h
+10	Remise au transporteur Transport à température ambiante	(JO 10:00)	1 - 3	(JO 12:00)	2 h
+25	Livraison et stockage à l'officine	(JO 12:00)	3 - 5	(JO 14:00)	2 h
+10	Transfert véhicule infirmière	(JO 14:00)	5 - 5,5	(JO 14:30)	0,5 h
+18	Stockage chez le patient (à température ambiante)	(JO 14:30)	5,5 - 9	(JO 18:00)	3,5 h

Référentiel thermique n°4 : Préparation le matin à 9h00 - Période Estivale - 9 heures					
Températures en °C	Simulation circuit logistique	Plages d'exposition (en h)			Durées d'exposition
		(JO 9:00)	0 - 1	(JO 10:00)	
+20	Préparation le matin	(JO 9:00)	0 - 1	(JO 10:00)	1 h
+25	Remise au transporteur Transport à température ambiante	(JO 10:00)	1 - 3	(JO 12:00)	2 h
+25	Livraison et stockage à l'officine	(JO 12:00)	3 - 5	(JO 14:00)	2 h
+25	Transfert véhicule infirmière	(JO 14:00)	5 - 5,5	(JO 14:30)	0,5 h
+25	Stockage chez le patient (à température ambiante)	(JO 14:30)	5,5 - 9	(JO 18:00)	3,5 h

Figure n°12 : Référentiels thermiques pour la qualification

Les différents profils ainsi définis, déterminent les contrastes de température extérieure qui seront simulées en enceintes climatiques lors des campagnes de comportement.

β. Charges testées

Les boîtes isothermes Kalibox[®], remplies avec une charge de produits représentative des conditions réelles d'expédition, sont placées dans une enceinte thermo-régulée.

Afin de pallier aux variations d'inertie, le choix des volumes à tester en qualification a été fait à partir des données de la figure n°13 :

- ↪ un taux de remplissage minimum soit, 1 seringue de 2mL d'eau distillée.
- ↪ un taux de remplissage intermédiaire, soit 1 seringue de 50mL d'eau distillée.
- ↪ un taux de remplissage maximum, soit 1 poche de 250mL d'eau distillée.

Produits	Intervalle cible (en °C)	Conditionnements	Taille externe de l'étui (en mm)
Bléomycine, Vinorelbine Fludarabine, Trastuzumab Topotécan, Vincristine Doxorubicine, Méthotrexate	+2 à +8	Seringue 50mL Cassette 50mL, 100 mL Poche 100mL Poche 250mL	270x40 110x50x50 150x110x40 270x110x50
Fluorouracile Gemcitabine Paclitaxel	+15 à +25	Seringue 50mL Cassette 100mL Poche 250mL	270x40 100x100x40 210x110x50 220x130x50

Figure n°13 : Tableau des molécules et volumes possibles des préparations

γ. Protocole

Une enceinte thermo-régulée BARON[®], placée dans un laboratoire climatisé à 20°C (+/- 3°C), est programmée pour simuler les différentes conditions des référentiels thermiques, et ainsi stresser l'emballage en condition d'exploitation. Des thermomètres enregistreurs électroniques de marque EBRO[®] et étalonnés par un organisme accrédité DKD (Deutscher Kalibrierdienst) sont placés dans l'enceinte climatique et dans l'emballage à cœur du produit, afin de mesurer et

enregistrer les températures toutes les 5 minutes pendant le « processus transport » simulé dans l'enceinte.

Un test de qualification sera conduit par référentiel thermique et par protocole (intervalle de stabilité +2/+8°C ou +15/+25°C), soit huit campagnes de comportement avec les trois types de charges représentatives (2, 50, 250 mL), et selon le dispositif présenté figure n°14.

Référence Kalibox : KBX4011IC	Gel eutectique BRGE600 (chargé à -20°C +/-3°C)	Gel eutectique BRGE250 (chargé à -20°C +/-3°C)	Barrière de Régulation Thermique BRT600 (stockée à +20°C +/-5°C en protocole +15/+25°C ou à +5°C +/-3°C en protocole +2/+8°C)	Barrière de Régulation Thermique BRT250 (stockée à +20°C +/-5°C en protocole +15/+25°C ou à +5°C +/-3°C en protocole +2/+8°C)
Version rigide	brique de 600 grammes	brique de 250 grammes	BRT de 600 grammes	BRT de 250 grammes
Application	gel à 0°C restituant +4°C	gel à 0°C restituant +4°C	préserve les produits de la congélation	préserve les produits de la congélation
Format extérieur	170 x 134 x 40mm	145 x 120 x 15mm	170 x 134 x 40mm	145 x 120 x 15mm
Enveloppe PEHD	recyclable	recyclable	recyclable	recyclable
Quantité en +2/+8°C	-	4	4	-
Quantité en +15/+25°C	-	-	4	-

Figure n°14 : Tableau des caractéristiques du dispositif étudié

d. Résultats

Les performances recherchées se résument en une conformité reproductible dans l'intervalle cible +2/+8°C ou +15/+25°C avec une autonomie d'au moins 9 ou 25 heures selon le mode de préparation.

Voici un des huit tableaux de synthèse des résultats, correspondant à la campagne de comportement sous le référentiel thermique n°1 (soit cycle hiver, pendant 25 heures) et pour le protocole +2/+8°C :

Erreur ! Liaison incorrecte.

*IC : Intervalle Cible = +2/+8°C

Figure n°15 : Tableau de synthèse des rapports d'épreuves de la CCI

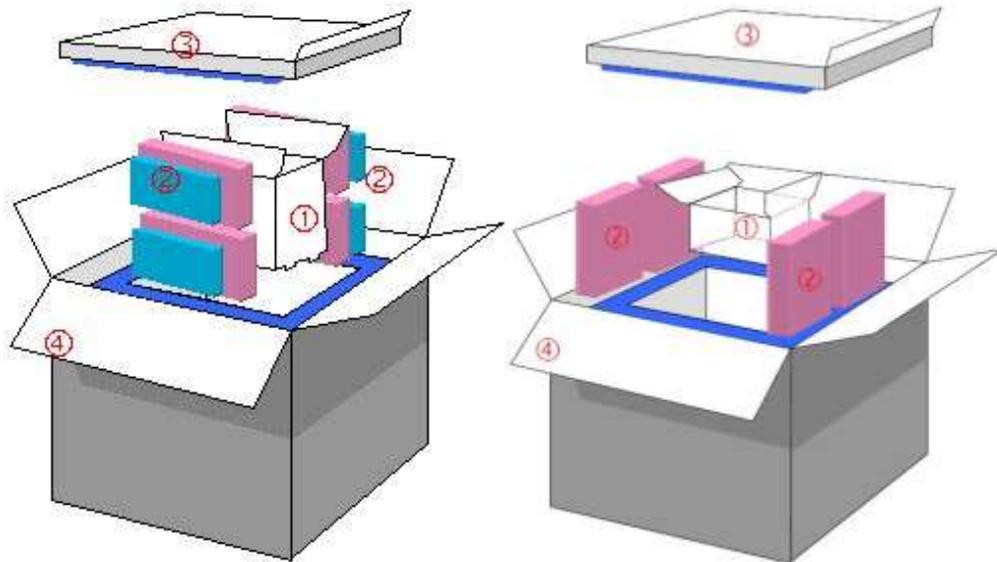
e. Caractéristiques du dispositif retenu

Le dispositif isotherme thermo-régulé est considéré comme qualifié dès lors qu'il répond au cahier des charges. Avec toutes ces simulations, on peut extrapoler cette qualification à toutes les charges comprises entre 2 et 250mL, à toute saison, et à toute durée (préparation la veille : 25 heures, ou le matin des soins : 9 heures), conformément aux exigences du réseau OncoPL.

	KBX 4011IC	Dispositif complet Eté/Hiver entre +2 et +8°C	Dispositif complet Eté/Hiver entre +15 et +25°C
Description	Caisse + panier + couvercle	Caisse + panier + couvercle + 4 BRT600 (+5°C) + 4 BRGE250	Caisse + panier + couvercle + 4 BRT600 (+20°C)
Encombrement extérieur	305 x 265 x 370 mm	305 x 265 x 370 mm	305 x 265 x 370 mm
Dimensions utiles	178 x 115 x 370 mm	178 x 115 x 370 mm	178 x 115 x 370 mm
Coût unitaire	25 € TTC	25 € TTC	25 € TTC
Capacité nominale	11L	11L	11L
Contenu	vide	Gels + BRT: 3,4 kg	BRT: 2,4 kg
Poids	1,67 kg	5,07 kg	4,07 kg

Figure n°16 : Tableau des caractéristiques du dispositif retenu

Les colis de chimiothérapie du réseau OncoPL destinés à l'administration au domicile du patient sont donc désormais préparés selon la figure n°17.



Protocole +2+8°C

- ① panier de regroupement
- ② 2 BRT600 et 2 BRGE250 de part et d'autre du panier
- ③ couvercle
- ④ rabats de la caisse

Protocole +15+25°C

- ① panier de regroupement
- ② 2 BRT600 de part et d'autre du panier
- ③ couvercle
- ④ rabats de la caisse

Figure n°17 : Schémas de positionnement des stabilisateurs thermiques protocoles +2+8°C et +15+25°C

IV. Discussion^[66]

1. Périmètre du projet. Evaluation

Près de deux ans après le début de l'expérimentation avec préparation centralisée sur le RTCNA en janvier 2007, puis l'extension aux patients de l'OCLE depuis mars 2008, le réseau de chimiothérapie à domicile est parfaitement opérationnel en Loire-Atlantique. On compte à ce jour 132 patients inclus, 993 chimiothérapies préparées pour 913 colis (soit 13 par semaine en moyenne, extrêmes : 0 à 8 par jour), 104 pharmacies d'officine impliquées (soit 23,4% des 444 du département), 114 IDEL, et 54 médecins généralistes, avec une file active qui se compose de 24 patients pour le réseau de Nantes et 12 pour OCLE.

A l'automne 2008, il ressort que 41% des patients du réseau résident à plus de 20 kms de leur site d'hospitalisation de référence. Cela implique que les problèmes de logistiques sont exacerbés, et que ces patients sont au-delà du rayonnement de l'HAD. Le réseau apporte donc une offre de soins pertinente pour cette typologie de patients.

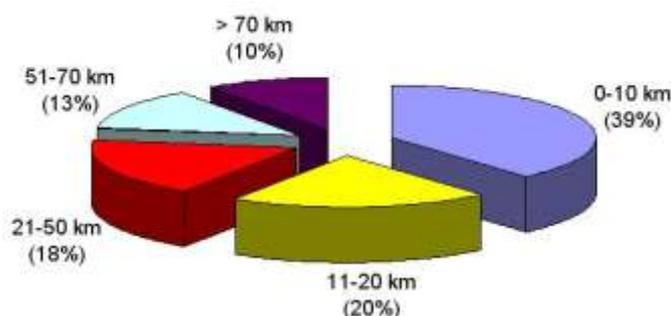


Figure n°18 : Localisation des patients par rapport à leur site d'hospitalisation de référence

Automne 2008

Par ailleurs, la figure n°19 montre que les prescriptions ont concerné 7 molécules cytotoxiques sur les 11 validées pour l'ambulatorio, dont 4 classées « hors GHS » dans le cadre de la T2A soit 74% des actes. Cela s'explique par la typologie des patients et de leur diagnostic.

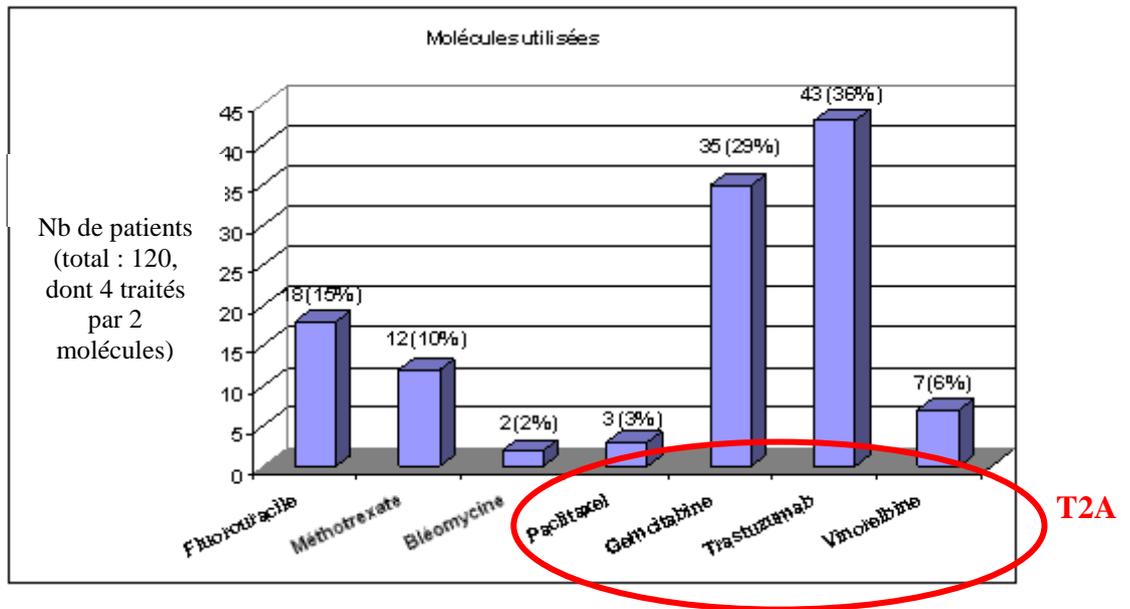


Figure n°19 : Histogramme des molécules prescrites dans le cadre du réseau (Mai 2008)

Enfin, 38 fiches d'événements indésirables (3,8% des préparations) ont été recensées, mais sans aucun impact sur la qualité de la prise en charge thérapeutique. On dénombre également 7 destructions de chimiothérapie : 5 ayant pour cause un incident « patient » (non-perméabilité de la voie centrale, détérioration de l'état général du malade), 1 incident au niveau du processus « prescription/analyse pharmaceutique », et 1 incident lors du colisage. Cela correspond à moins de 1% des chimiothérapies expédiées, ce qui est tout à fait comparable à l'indicateur qualité mis en place pour les patients pris en charge en institution (< 1,5%).

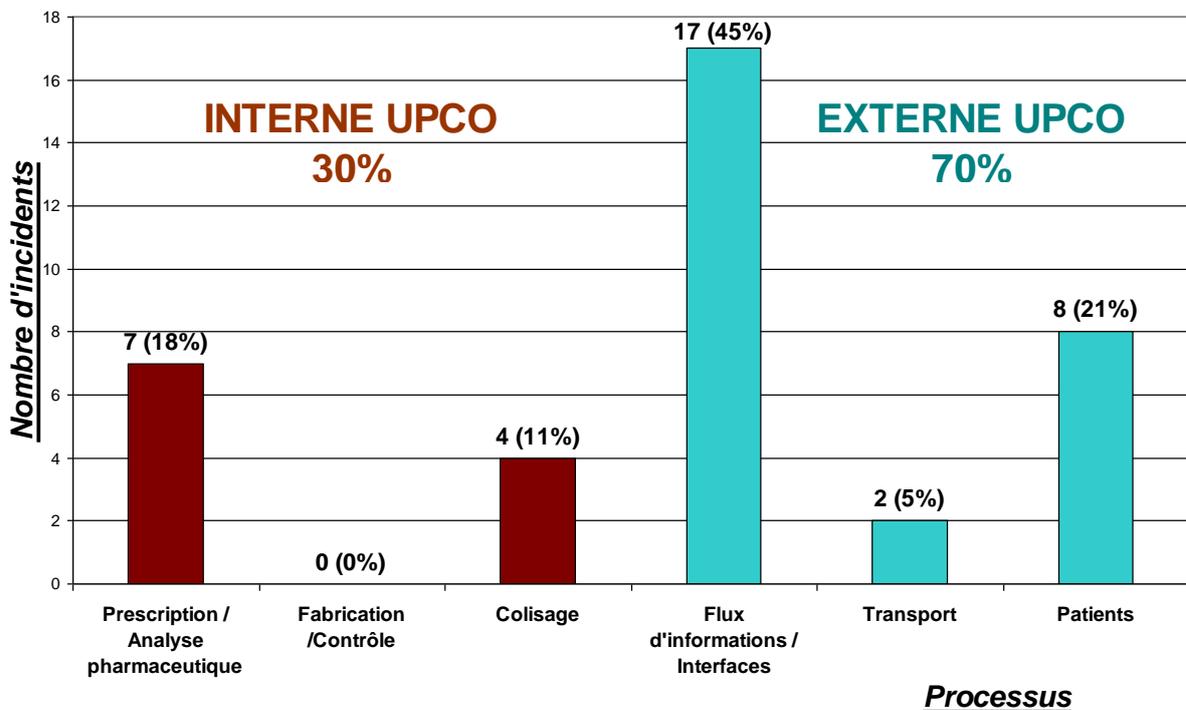


Figure n°20 : Histogramme des fiches d'événements-incidents observés

2. Actions d'amélioration de la qualité

a. Qualification opérationnelle. Suivi des indicateurs qualité

Dans une démarche d'assurance qualité, la qualification de performance doit être complétée par une qualification opérationnelle.

Dans ce cadre, le respect des spécifications du transport des colis de chimiothérapie est contrôlé par l'établissement d'une feuille de route à remplir à chaque étape. Quant au colisage, l'équipe de l'UPCO organise régulièrement des audits de température in situ : en effet, de même que durant la qualification de performance, des thermoboutons certifiés COFRAC[®] sont placés au cœur d'un colis pris au hasard de l'activité quotidienne du réseau, sans que le transporteur en soit informé. L'enregistrement de température pendant le transport est ensuite recueilli et contrôlé au regard des exigences.

Les questionnaires d'évaluation patient/IDEL révèlent un taux de satisfaction élevé, ce qui conforte le développement du projet de chimiothérapie ambulatoire. Dans la même logique, les acteurs de la coordination de l'activité de chimiothérapie à domicile du réseau OncoPL doivent mettre en place une évaluation des pratiques, des indicateurs de qualité (sécurité, traçabilité), ainsi que des protocoles de gestion des incidents éventuels, et enfin les actions correctives qui en découlent. Ainsi, avec un système qualité bien pensé et bien défini, notamment en s'appuyant sur la traçabilité de chaque étape du circuit de chimiothérapie, la sécurité et la qualité de l'offre de soins s'en trouveront de mieux en mieux garanties

Le travail de qualification du circuit logistique ainsi que l'évaluation continue des pratiques ont ainsi permis d'étendre le périmètre de certification de l'UPCO à cette nouvelle activité depuis novembre 2008.

b. Traçabilité

En l'état actuel, la traçabilité du circuit du médicament au sein de l'activité du réseau est bien assurée, mais de façon très segmentée : en effet, chaque étape de réception des produits, de prescription, de préparation, de transport, et enfin d'administration de la chimiothérapie intègre un temps de traçabilité. Cependant, une traçabilité transversale de toutes ces étapes apporterait de

réels bénéfiques, en termes de sécurité mais aussi d'optimisation du temps. Une puce RFID (« Radio Frequency Identification ») par exemple, intégrée à chaque étiquette, permettrait à l'aide d'un système intégré :

- ✓ une dématérialisation documentaire : par exemple passer du système actuel de la feuille de route - qui doit être faxée au transporteur, photocopiée et signée par trois intervenants (transporteur, pharmacien d'officine et IDEL), puis enfin faxée à la PUI - à un système d'enregistrement automatique en temps réel. Cette amélioration technique limiterait les risques d'erreur ou d'oubli.
- ✓ de suivre géographiquement le trajet d'un produit.
- ✓ d'enregistrer la température à l'aide de capteurs spécifiques intégrés (étiquettes actives).
- ✓ de tracer les numéros de lot de fabrication, de l'entrée en stock des matières premières jusqu'à l'administration au patient, et d'être très réactif en cas d'alerte sanitaire.
- ✓ de gérer très facilement les dates limites d'utilisation (DLU).

c. Autres améliorations techniques et logistiques

L'introduction d'un système mobile de saisie des données (type palm) permettrait d'assurer la gestion des actes techniques en temps réel et la traçabilité via le futur DCC, de garantir la confidentialité des données patient traitées, de sécuriser les prescriptions et les actes de soins en évitant le recopiage. Le projet du DCC appelle d'ailleurs une évolution en profondeur de la gestion des informations produites et partagées par les différents acteurs, en lien avec l'avancée des travaux sur le Dossier Médical Partagé (DMP) et le Dossier Pharmaceutique (DP).

Par ailleurs, le choix des colis à usage unique a ses limites. En effet, le stockage des colis vides est assez encombrant pour la PUI centralisatrice, et l'élimination des déchets d'emballage incombe au patient, ce qui semble discutable, et ce d'autant qu'il faut prendre en considération les contingences émergentes d'écologie et de développement durable. Ainsi, si l'activité croissante du réseau de chimiothérapie à domicile atteint la masse critique de rentabilité, il faudra envisager d'adopter la solution des colis réutilisables, à système de froid embarqué ou

simplement thermo-régulé. Mais cela posera d'autres questions logistiques, notamment le nombre de caisses et leur retour à la PUI dans des délais raisonnables pour leur recyclage. Cette question pourrait être solutionnée en partenariat avec le syndicat des grossistes répartiteurs qui instruisent des démarches similaires pour leurs clients.

d. Coûts et Financement

Les résultats préliminaires de l'étude médico-économique conduite en collaboration avec l'unité de recherche en sciences humaines et sociales de la faculté de médecine de Nantes apportent des renseignements complémentaires et concordants avec ceux de la littérature^[72, 73] sur le coût moindre de la réalisation de chimiothérapies à domicile et sur l'intérêt économique de ce mode de prise en charge. En effet, une chimiothérapie administrée en hôpital de jour public revient en moyenne à 473,35 € (jusqu'à 576,27 € en fonction du lieu de résidence des patients, médicaments en sus) *versus* 322 € (médicaments en sus également) si elle est réalisée à domicile quel que soit le lieu de résidence du patient. Ces 322 € regroupent les mesures dérogatoires remboursées aux différents professionnels de santé libéraux (médecin, pharmacien d'officine et infirmière) soit 150 €, le coût de coordination (37 €), le coût de fabrication par la PUI (40,53 €) et le forfait pour l'acte de rétrocession (28 €), le coût du colisage (25 €) et du transport (42 €).

Ces coûts de logistique peuvent encore être optimisés grâce à de nouvelles mises en concurrence des transporteurs et par l'investissement dans un système de colis générateur d'économie à terme.

A l'heure actuelle, le financement du projet de chimiothérapie à domicile est multiple. L'URCAM, par l'intermédiaire du Fonds d'Investissement pour la Coordination et la Qualité des Soins (FICQS), finance le fonctionnement de la cellule de coordination du réseau et les mesures dérogatoires remboursées aux professionnels de proximité. La Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) finance la préparation pharmaceutique, la dispensation et la coordination par la PUI conformément à l'arrêté du 23 janvier 2007 relatif à la facturation aux régimes d'assurance maladie par les établissements de santé des médicaments inscrits sur la liste prévue à l'article L. 5126-4 du CSP en vue de leur remboursement^[63]. Enfin, le CHU, par l'intermédiaire de fonds MIGAC (Missions d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation) reconductibles, finance la

partie logistique (transport et colisage) et participe au financement d'un temps de coordination pharmaceutique.

Cependant, ce mode de financement, notamment les enveloppes MIGAC pour la centralisation des préparations de chimiothérapie, n'est pas viable au-delà d'une phase expérimentale compte tenu de leur caractère aléatoire et non pérenne.

Par ailleurs, les directions des établissements de santé n'ont pas d'intérêt à centrifuger une partie d'activité médicale rémunératrice quant bien même elle contribuerait à désengorger des hôpitaux de jour du fait du financement par le mode de la T2A. Par exemple, le Bortézomib (Velcade[®]) est un excellent candidat à l'administration à domicile, du moins après initiation en institution. Il est prescrit en quatre à huit cures de quatre injections intraveineuses directes à J1-J4-J8-J11 dans la prise en charge du myélome multiple. Or la surveillance de chaque séance reste modeste : le risque d'hématotoxicité, et notamment de thrombocytopenie, doit être maîtrisé par la NFS et le taux de plaquettes avant la validation médicale. Cependant, chaque seringue préparée est facturée environ 1000€ en sus de la T2A, ce qui est très rémunérateur pour un temps infirmier réduit à quelques minutes par séance.

De plus, l'offre de soins du réseau peut paraître concurrentielle de celle de l'HAD pour les cliniciens. Le réseau peut donc redouter le risque lié aux difficultés de décision des établissements prescripteurs compte tenu du financement à l'activité. A cet égard, le positionnement des financeurs et des autorités de tutelle est indispensable afin de promouvoir les solutions qui, d'un point de vue macroéconomique, sont les plus pertinentes. Ainsi, et étant donné qu'au cours de l'expérimentation, 75% des molécules administrées ont été facturées en sus de la T2A, un financement unique du réseau valorisé au regard de la T2A prenant en compte les coûts de transport, de colisage et de coordination pharmaceutique constituerait une solution tout à fait satisfaisante, à condition de ne pas transférer une part trop importante de l'activité des HDJ.

3. Evolutions

Les perspectives d'évolution se déclinent sous trois axes :

➤ L'extension géographique :

Après l'inclusion des patients du réseau OCLE depuis mars 2008, le réseau de chimiothérapie à domicile doit continuer d'étendre sa couverture géographique, notamment aux autres RT des Pays de la Loire en adaptant les travaux réalisés sur la Loire Atlantique au plus près des réalités locales. Au vu de l'épidémiologie des cancers dans la région, l'activité de cancérologie est amenée à s'accroître, et avec la demande croissante des patients de réduire les déplacements et conserver l'environnement familial, la masse critique de chaque réseau devrait atteindre des proportions autorisant une structuration opérationnelle et les financements nécessaires. Pour exemple, 50% des patients vendéens sont traités à Nantes^[4], fort de l'expérience ligérienne, OncoVendée devrait donc pouvoir se déployer bientôt. De même, Angers n'attend plus que le financement de sa cellule de coordination pour proposer une offre équivalente aux patients de l'ARCAM.

Enfin, pour l'instant limitée aux patients de St Nazaire et du site nord de la cancérologie du CHU de Nantes, l'offre de soins du réseau territorial de Nantes doit pouvoir s'étendre à d'autres spécialités, notamment l'hématologie ; Pour cela, outre la volonté politique des responsables hiérarchiques institutionnels, il faudra là encore débloquer le financement d'une cellule de coordination sur l'HD.

➤ L'extension thématique :

Le réseau OncoPL s'est centré initialement sur la chimiothérapie à domicile intraveineuse ; La complexité du sujet a permis de bâtir une solide structure opérationnelle, dont l'organisation, la méthode et le cadre réglementaire autorisent le déploiement d'autres thématiques.

Les oncologues doivent étudier l'éligibilité de nouvelles molécules (Bortézomib Velcade[®], Cytarabine Aracytine[®]...), de nouveaux protocoles, d'autres voies d'administration.

Actuellement, la chimiothérapie *per os* qui ne fait plus partie de la « réserve hospitalière » est prise par le patient sans assurance d'une compréhension parfaite du risque

iatrogène, et cela, malgré les efforts des pharmaciens officinaux la délivrant. Un programme d'éducation thérapeutique définissant les objectifs éducationnels, les outils et leur évaluation apparaît donc nécessaire ; D'ailleurs, certains patients bénéficient d'une consultation par l'infirmière coordinatrice du réseau qui les informent, en complément du médecin, des modalités de prise de traitement, des effets secondaires possibles et évalue la prise en charge globale à domicile. Les pharmaciens d'officine, soutenus par une politique de formation du réseau qui leur permettrait de faire valoir un nouveau domaine d'expertise, ont ici l'opportunité remettre au premier plan la première mission qui est la leur en tant que dernier maillon du circuit du médicament : éduquer le patient pour une meilleure observance et efficacité de son traitement.

De plus, la cellule de coordination désormais efficace sur la chimiothérapie injectable devrait pouvoir étendre son action sur les soins à domicile comme les perfusions simples, la nutrition entérale et parentérale.

Afin d'améliorer la qualité globale de l'offre, les soins de support initiés en institutions pourraient être mieux relayés en libéral : en effet, les acteurs en charge de ces soins à domicile (kinésithérapeutes, travailleurs sociaux, diététiciennes, psychologues) sont actuellement peu fédérés et leurs pratiques ne sont pas harmonisées.

➤ *L'extension de coopération :*

Un rapprochement avec les réseaux déjà opérationnels sur d'autres thématiques, comme la prise en charge de la douleur par exemple, doit être opéré afin d'instaurer une coopération efficace et rassurante pour le patient.

De même, une synergie entre le réseau et les structures d'HAD doit être recherchée dans une logique d'optimisation des coûts et de complémentarité des deux offres de soins. En effet, cela permettrait d'adapter l'offre de soins à l'évolution de la santé du patient : passage d'une coordination par le réseau vers l'HAD en cas de dégradation, et retour dans la prise en charge coordonnée par le réseau en cas d'amélioration. Rappelons que 35% des patients de l'HAD de Nantes sont pris en charge pour un cancer.

Après l'implication des professionnels de santé de proximité, un partenariat avec les établissements de Soins de Suite et de Réadaptation (SSR) est envisagé dès lors que des médicaments facturables en sus de la T2A pourront être remboursés dans ce type d'établissement. L'ouverture de cette possibilité aux établissements de SSR, voire aux hôpitaux locaux et unités de longue durée permettrait de lever les obstacles techniques et financiers de

préparation et d'administration des chimiothérapies tout en améliorant considérablement la filière de prise en charge de ces patients. De plus, d'un point de vue macro-économique le coût global de prise en charge de ces patients serait réduit.

CONCLUSION

Jusqu'à un passé récent, le parcours de soins des patients cancéreux était essentiellement structuré autour de l'hôpital du fait de la lourdeur des traitements (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, soins palliatifs).

Les importants efforts de recherche, couplés aux premiers résultats du plan cancer 2003 ont permis d'harmoniser la prise en charge thérapeutique et de faire reculer la mortalité globale depuis une décennie en dépit d'une incidence toujours croissante. L'augmentation de prévalence et le vieillissement général de la population française font que le cancer peut être dorénavant considéré comme une pathologie chronique qui nécessite des soins adaptés à l'évolution de la maladie.

Dans ce contexte les autorités de santé ont favorisé l'émergence de réseaux de soins en cancérologie, tels que Onco Pays de la Loire, afin notamment de développer des alternatives à l'hospitalisation visant à améliorer la qualité de vie des patients, à désengorger les structures d'hospitalisation, et à minorer les coûts.

Le développement de chimiothérapies administrées au domicile des patients ne peut s'envisager sans offrir le même niveau de qualité qu'une prise en charge institutionnelle, en particulier pour ce qui concerne la sécurisation du circuit du médicament. A l'instar des autres professionnels de santé impliqués, les pharmaciens, qu'il soient hospitaliers ou officinaux, ont su se mobiliser au travers la signature d'une charte avec le réseau OncoPL pour formaliser une offre de soins complémentaire appréciée des patients.

La qualification du circuit logistique des chimiothérapies préparées en unité centralisée et son évaluation sont rapportées dans ce travail. La méthodologie utilisée s'est appuyée sur l'organisation du système qualité mis en place au niveau de l'UPCO, unité certifiée iso 9001v2000.

Les résultats obtenus pourront faciliter la mise en oeuvre opérationnelle de démarches similaires dans d'autres réseaux territoriaux de cancérologie. Enfin, cette étude a contribué à l'extension du périmètre de certification de l'unité à cette nouvelle mission qui constitue un enjeu majeur de santé publique.

R.

ANNEXES

Annexe n°1 :
Tableaux de l'incidence et de la mortalité par cancer en France
chez l'homme et la femme (situation en 2005 et évolution 1980-2005)

[3]

Erreur ! Liaison incorrecte.

Hommes

Femmes	INCIDENCE				MORTALITE			
	Situation en 2005		Taux annuel moyen d'évolution (2)		Situation en 2005		Taux annuel moyen d'évolution (2)	
	Nombre de nouveaux cas	Taux d'incidence (1)	1980-2005	2000-2005	Nombre de nouveaux cas	Taux d'incidence (1)	1980-2005	2000-2005
Localisation								
Sein	49814	101.5	+2.4	+2.1	11201	17.7	-0.4	-1.3
Colon-rectum	17500	24.5	+0.3	+0.1	7964	8.9	-1.3	-0.8
Poumon	6714	12.6	+5.1	+5.8	5674	9.4	+3.5	+4.2
Corps de l'utérus	5774	10.0	-0.2	-0.1	1800	2.3	-0.5	-0.6
Thyroïde	5073	12.7	+6.0	+6.1	256	0.3	-3.1	-3.9
Lymphome malin non Hodgkinien	4701	8.2	+2.9	+0.4	1961	2.3	+1.5	-3.0
Ovaire	4375	8.1	-0.4	-1.0	3180	4.6	-0.7	-2.8
Mélanome de la peau	4098	8.8	+3.4	+0.5	668	1.1	+1.3	-0.8
Pancréas	3336	4.7	+3.8	+4.5	NR	NR	NR	NR
Col de l'utérus	3068	7.1	-2.9	-1.8	1067	1.9	-4.0	-3.2
Lèvre, cavité orale, pharynx	2739	5.2	+1.6	+1.6	736	1.2	0	-0.8
Rein	2581	4.5	+1.6	-1.4	1335	1.7	-0.3	-0.8
Estomac	2389	3.1	-2.8	-2.5	1782	2.0	-4.0	-3.1
Myélome multiple et maladie immunoproliférative	2071	2.9	+1.8	+1.1	1396	1.6	+0.6	+0.5
Système nerveux central	1865	4.2	+1.1	+0.6	1331	2.5	+1.0	-0.9
Vessie	1720	2.1	-1.3	-1.6	1098	1.1	-1.0	-1.2
Leucémie aiguë	1425	3.5	+0.9	+0.9	1286	1.9	-0.7	-0.2
Leucémie lymphoïde chronique	1368	2.0	+1.2	+0.7	471	0.4	0	-2.6
Foie	1329	2.0	+4.0	+3.6	NR	NR	NR	NR
Oesophage	988	1.5	+1.5	+1.4	755	1.0	-0.2	+0.2
Maladie de Hodgkin	757	2.5	+1.1	+3.3	91	0.2	-4.4	-4.5
Larynx	493	1.0	+2.1	+2.0	155	0.3	-1.7	-1.8
Plèvre	264	0.4	+3.1	+1.8	NR	NR	NR	NR
Tous cancers	135895	251.9	+1.4	+1.6	59273	80.0	-0.9	-1.2

(1) Taux standardisé selon la structure d'âge de la population mondiale et exprimé pour 100 000 personnes-année.

(2) Taux annuel moyen d'évolution pour le taux standardisé.

NR : Données de mortalité non présentées.

**Annexe n°2 :
Tableau des objectifs de chaque groupe de travail**

Groupe de travail	Professionnels impliqués	Missions et Actions menées
Groupe expert médical	<ul style="list-style-type: none"> - Médecins oncologues - Pharmaciens hospitaliers - Infirmières coordinatrices - Sollicitation des représentants de l'Union Régionale des Médecins Libéraux (URML) 	<ul style="list-style-type: none"> - Réflexion initiale et validation du « modèle » de coordination basée sur une coordination paramédicale. Modèle retenu au niveau régional. - Harmonisation des protocoles de chimiothérapies réalisables à domicile (liste et modèle type de rédaction). Validation médicale régionale. - Réflexion sur la place des médecins généralistes : le schéma de validation de « séances » en alternances avec l'oncologue est retenu. - Mise en place des procédures de soins (mise en place d'un protocole, validation de cure, procédures d'alerte)
Groupe de travail paramédical	<ul style="list-style-type: none"> - Infirmières libérales - Cadres de santé hospitaliers 	<ul style="list-style-type: none"> - Elaboration du profil de poste et des missions de l'infirmière coordinatrice. - Mise en place du dossier de liaison Domicile-Etablissement. - Elaboration d'un livret infirmier pour la mise en place de la chimiothérapie à domicile au sein du Réseau.
Groupe référent pharmaciens de PUI	<ul style="list-style-type: none"> - Pharmaciens de PUI - Pharmaciens d'officine sollicités selon les thèmes abordés 	<ul style="list-style-type: none"> - Déterminer les conditions de mise en application de l'Arrêté ministériel de Déc. 2004 : valider un processus de reconstitution et d'acheminement, déterminer les conditions de transport, harmonisation de la facturation de préparation, procédures de transport et rôle des différents professionnels. - Harmonisation pharmaceutique sur la reconstitution à partir des protocoles validés au niveau médical (véhicule et diluant).
Groupe de travail régional avec les HAD	<ul style="list-style-type: none"> - HAD des Pays de la Loire représentées par leurs médecins et cadres coordinateurs 	<ul style="list-style-type: none"> - Etablir la typologie des patients relevant d'organisation « d'alternatives à l'hospitalisation » et d'une HAD.
Groupe de travail pharmaciens / prestataires	<ul style="list-style-type: none"> - Pharmaciens d'officine - représentant du conseil de l'Ordre et des syndicats - Prestataires de services - représentant du syndicat SYNALAM - Pharmacien de PUI 	<ul style="list-style-type: none"> - Concertation pharmaciens - prestataires afin de déterminer de manière collégiale le rôle de chacun. - Elaborer un cahier des charges prestataires de soins permettant au Réseau territorial de diffuser auprès des professionnels la liste des prestataires répondant sur le territoire de santé aux critères retenus.
Groupe de travail sur le DCC-AH	<ul style="list-style-type: none"> - Infirmière coordinatrice - Infirmières libérales - Pharmaciens de PUI - Pharmacien d'officine - Médecin généraliste - Société Coach'is® - Société Unimédecine® 	<ul style="list-style-type: none"> - Déterminer les besoins spécifiques de chaque acteur sur le flux des informations pour le bon déroulement de la chimiothérapie à domicile. - Elaborer le Work Flow et les alertes. - Travailler sur les interfaces nécessaires avec les logiciels métiers des PUI pour sécuriser les informations concernant la préparation des chimiothérapies (prescription, suivi de l'historique des traitements entre les différentes PUI en charge du patient : PUI de l'établissement référent du patient, PUI chargée de la reconstitution centralisée au sein du Réseau).

**Annexe n°3 :
Charte professionnelle OncoPL – Pharmacien d’officine**

	CHIMIOThERAPIE A DOMICILE	CHARTE
---	----------------------------------	---------------

Version 4 – mars 2007

Charte de fonctionnement avec les pharmaciens d’officine
dans le cadre de l’organisation des soins en cancérologie
« établissements – domicile »

OBJET :

La présente charte vise à formaliser la prestation fournie par les pharmaciens libéraux d’officine dans le cadre du développement de la chimiothérapie à domicile, et des soins à domicile coordonnés par le réseau territorial (perfusion et alimentation entérale). Le but est de garantir la qualité et la continuité des soins.

Cette organisation est promue par le réseau régional de cancérologie des Pays de la Loire nommé ONCO Pays de la Loire. Elle est applicable à l’ensemble des réseaux territoriaux de la Région des Pays de la Loire : Nantes, Saint-Nazaire, Angers, Laval, Le Mans et La Roche/Yon.

.....

L’engagement du pharmacien dans le Réseau ONCO Pays de la Loire est un acte volontaire

Vu la convention constitutive d’ONCO Pays de la Loire, signée le 19 septembre 2002

Vu le dossier cadre de financement du projet de chimiothérapie à domicile déposé auprès de l’Union Régionale des Caisses d’Assurance Maladie des Pays de la Loire

Vu le plan national de lutte contre le cancer

Vu l’arrêté du 20 décembre 2004 fixant les conditions de d’utilisation des anticancéreux injectables inscrits sur la liste prévue à l’article L.5126-4 du CSP.

Il est défini les engagements suivants entre ONCO – Pays de la Loire,
représenté par le réseau territorial

et
M/Mme (nom-prénom)

pharmacien à

Pour ONCO – Pays de la Loire :

Le réseau s'engage à mettre à disposition des pharmaciens d'officine :

- Une organisation de coordination des soins entre les différentes structures, appelée « le réseau territorial ». Le réseau territorial est l'interface entre tous les intervenants autour du patient. Il assure sa mission dans le cadre de la permanence des soins. Le réseau territorial emploie une infirmière coordinatrice qui assure la coordination relationnelle, informationnelle et organisationnelle entre les différents professionnels de santé et le patient.
- Des procédures de prise en charge, dont une organisation de reconstitution centralisée des chimiothérapies selon les textes réglementaires, et des protocoles de traitement validés par ONCO Pays de la Loire,
- Un programme de formation sur la chimiothérapie à domicile
- Pour la chimiothérapie à domicile, un forfait financier de coordination, par protocole de traitement validé par le réseau
- Un dossier de liaison, en complément du dossier communicant de cancérologie (DCC), dans l'attente du DCC dédié aux alternatives à l'hospitalisation.
- Un code d'accès à la partie sécurisée du système d'information

Pour les Pharmaciens libéraux exerçant en Officine de ville

Les Pharmaciens libéraux exerçant en Officine de ville s'engagent à :

- Prendre en charge tout malade adressé par le Réseau sans discrimination, en assurant l'équité des soins par la dispensation globale des soins pharmaceutiques sans dérogation
- Respecter la prescription en équivalence stricte et assurer la qualité des services décrite par la LPPR et la facturation prévue à cet effet sans dépassement tarifaire facturé au patient
- Assurer, selon les procédures établies dans le cadre de la centralisation des chimiothérapies, une disponibilité entre 12h et 14h le jour de la réception du produit reconstitué, et informer la Pharmacie à usage intérieur centralisatrice de tout incident lié au colis ou au transport
- Assurer, pour tout soin à domicile nécessitant de sa part la fourniture de matériel de type diffuseur portable ou pompe pour perfusion à domicile, une assistance 24/24, 7j /7, si besoin en relais avec un prestataire de son choix, signataire de la charte du réseau. Les coordonnées de l'assistance en dehors des heures ouvrables seront portées à la connaissance du patient et inscrites sur le dossier de liaison
- Utiliser le dossier de liaison du patient pour toute information ou remarque à transmettre et à terme utiliser le dossier informatisé partagé
- Se former obligatoirement in primis, accepter des formations pluridisciplinaires et suivre les formations complémentaires proposées par ONCO Pays de la Loire.

Annexe n°3 : (suite)

ONCO Pays de la Loire	CHIMIOThERAPIE A DOMICILE	CHARTE
------------------------------	----------------------------------	---------------

version 4 - mars 2007

La présente charte peut être portée à la connaissance du patient et des professionnels de santé s'ils en font la demande.

La présente charte pourra faire l'objet de modifications dans le but de réajuster le service rendu au patient et de l'adapter à la réalité et à l'évolution des besoins.

Nom et adresse de la Pharmacie :

.....

.....

Nom et adresse du pharmacien :

.....

Tél : Fax : Portable :

Identifiant Siret

Date :

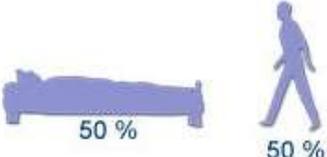
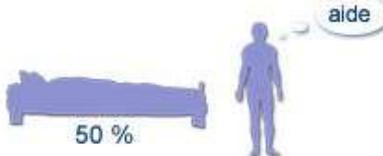
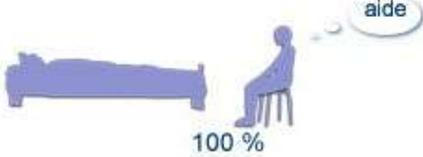
Date :

M
Président du réseau territorial

M
Pharmacien d'officine

Annexe n°4 :
Performance Status (PS) de l’OMS, et Indice de Karnofsky

Performance Status OMS

Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction.		0
Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail.		1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même, incapable de travailler. Alité moins de 50 % de son temps.		2
Capable seulement de quelques soins. Alité ou en chaise plus de 50 % du temps.		3
Incapable de prendre soins de soi-même. Alité ou en chaise en permanence.		4

Indice de Karnofsky

- 100% Normal, aucun signe fonctionnel : aucun signe de maladie.
- 90% Capable d'avoir une activité normale : signes ou symptômes de maladies minimales.
- 80% Activité normale mais au prix d'efforts : quelques signes ou symptômes de maladie.
- 70% Capable de se prendre en charge mais incapable d'avoir une activité normale ou de travailler.
- 60% Nécessite une aide temporaire mais capable de subvenir à la majorité de ses besoins personnels.
- 50% Nécessite une aide temporaire et des soins médicaux fréquents.
- 40% Diminué : nécessite des soins spéciaux et une assistance.
- 30% Très diminué : hospitalisation indiquée même si le pronostic vital n'est pas immédiatement engagé.
- 20% Etat grave : hospitalisation et soins complémentaires nécessaires.
- 10% Moribond.
- 0% Décédé.

Annexe n°5 :
3937-MO-DIS-03.02_Rév2 :
Prise en charge des prescriptions de chimiothérapie injectable
dans le cadre du réseau Onco-PL

 UPCO UF PHARMACIE CLINIQUE ONCOLOGIQUE 3937	MODE OPERATOIRE PRISE EN CHARGE DES PRESCRIPTIONS DE CHIMIOETHERAPIE INJECTABLE DANS LE CADRE DU RESEAU ONCO-PL	Diffusion et publication Intranet Pôle Pharmacie & Stérilisation	3937-MO-DIS- 03.02
	Processus : Dispensation DIS Rubrique de classement Intranet : Non défini Rubrique de classement interne au service : C:\Documents and Settings\Pthomare\Bureau\MCO\3937-MO-DIS-03.02_R-v_2_ - PEC des prescriptions OncoPL.doc	Page 65 / 96	V 1 MAJ : FEVRIER 2008

L'infirmière coordonnatrice du réseau Onco PL transmet aux pharmaciens de l'UPCO par mail chaque jeudi la liste des patients pris en charge dans le cadre du projet chimiothérapie ambulatoire, au cours de la semaine à venir. Ce fichier informatique comprend :

- Le nom et le prénom du patient
- La date de naissance du patient
- L'oncologue référent du patient
- Le protocole de chimiothérapie entrepris
- Les coordonnées du pharmacien d'officine (ou de l'IDE le cas échéant) destinataire du colis

Ce fichier informatique à anonymiser par les soins de l'UPCO, est à transmettre dès le jeudi avant 17 heures par fax au transporteur aux coordonnées suivantes :

- Société OCP Fax 02 51 79 40 01 à l'intention de F ; Baudry

Simultanément au dossier récapitulatif des patients, est systématiquement joint par l'intermédiaire de l'infirmière coordonnatrice du réseau Onco PL, une feuille excel par patient, détaillant pour chacun d'eux les noms et les coordonnées des différents acteurs (Oncologue référent, Pharmacien d'officine référent, IDE à domicile). Ce fichier permet d'éditer les étiquettes identifiant les destinataires des colis.

A J-1 du début de cure de CT pour un patient donné, l'infirmière coordonnatrice du réseau Onco PL faxe à l'UPCO pour les débuts de cure la prescription définitive du patient, signée par l'oncologue référent, (OU le feuillet de reconduction pour les éventuels J8 ou J15), accompagnée si besoin d'un bilan biologique récent.

Au regard des documents transmis, un pharmacien de l'UPCO informatise cette prescription dans le logiciel ONCOLOG puis, après double contrôle, valide celle-ci définitivement .

- L'IPP identifiant les patients dans ONCOLOG est fourni par le logiciel CLINICOM grâce à leur identifiant DCC
- L'hébergement se fait en 9408 « RESEAU ONCO PL »

Les protocoles de CT à prescrire dans Oncolog sont libellés comme suit ONCO-PL

2	01/02/2008	M.MENANTEAU	Original signé	B.BERNADAC	Original signé	P.THOMARE	
1	29/01/2007	M.MENANTEAU	Original signé	B.BERNADAC	Original signé	P.THOMARE	
Rév	date	REDACTION	visa	VERIFICATION	visa	APPROBATION	visa

A l'exclusion des cures débutant le lundi, la chimiothérapie sera reconstituée la veille (J-1) de chaque début de cure (J0) pour un enlèvement à J0 à partir de 10 heures par le transporteur. Cette préparation sera stockée dans les conditions de température adéquates pour sa conservation dans une zone dédiée de l'UPCO.

Pour les protocoles débutant un lundi, l'enlèvement de la préparation sera réalisée le jour même à partir de 10 h par le transporteur. Pour ces chimiothérapies, des étiquettes intermédiaires seront éditées le vendredi, afin d'optimiser leur délai de fabrication.

A J-1(ou le vendredi pour les enlèvements du lundi), **AVANT 17 heures**, prévenir par fax au 02 40 80 05 42 le transporteur de la demande d'enlèvement pour le lendemain, à l'aide du document OCP « fiche de demande de passage » dûment complétée pour chaque patient.

ATTENTION : ENVOYER SYSTEMATIQUEMENT UN FAX à la Société OCP, y compris lorsqu' **AUCUN ENLEVEMENT** n'est à réaliser. Dans ce cas, mentionner « RAS » sur la fiche de demande de passage.

A J0, préparer un colis KALIBOX par patient (en fonction des températures de conservation adéquates des préparations +2°C/+8°C ou 15°C/25°C) selon le mode opératoire fourni par la société KALIBOX.

Editer l'étiquette d'adressage à l'aide du fichier Excel fourni par l'infirmière coordonnatrice du réseau Onco PL puis apposer cette étiquette sur l'enveloppe kraft scotchée sur le colis. et contenant les documents mentionnés ci-dessous :

- Plan d'administration infirmier
- Copie de la fiche de prescription ou du feuillet de reconduction
- Identité et coordonnées du patient
- Mode opératoire destiné au pharmacien d'officine.

A l'enlèvement, coller une étiquette sur le cahier de dispensation en précisant ONCO PL et l'heure exacte du passage du transporteur. Compléter la fiche de liaison (document OCP) dans le cadre Pharmacie UPCO, faire compléter au transporteur les items nécessaires, puis réaliser une copie de ce document.

ATTENTION : VERIFIER LA CONCORDANCE entre L'ADRESSE INDIQUEE SUR LE COLIS par l'UPCO et l'ADRESSE DE LIVRAISON PREVUE PAR LE TRANSPORTEUR indiquée sur la feuille de route.

Prévenir le pharmacien d'officine destinataire du colis par téléphone, en lui indiquant une heure approximative de passage du transporteur, et en lui mentionnant l'ensemble des documents qui lui sont adressés (PAI + Prescription + Mode opératoire + Fiche liaison) à compléter à réception du colis **ET** lors de dispensation à l'IDE en charge du patient.

Compléter le dossier patient papier, comprenant les prescriptions émanant du réseau OncoPL jointes aux prescriptions issues d'ONCOLOG, les bilans biologiques, les copies des fiches de liaison ainsi que les originaux des demandes d'enlèvement.

COORDONNEES : secrétariat du Réseau ONCO-PL 02 40 67 99 20

- Infirmières coordonnatrices RTCNA Claire JUBE ou Sylvie GUITON 1909956
- Infirmière coordonnatrice OCLE Isabelle MINAUD 0240242959 ou 0687996119

Annexe n°6 :
3937-MO-DIS-03.01_Rév3 :
Réception d'un colis contenant une chimiothérapie anticancéreuse injectable par le pharmacien d'officine au sein du Réseau Onco Pays de la Loire.

 <p style="text-align: center;">UPCO UF PHARMACIE CLINIQUE ONCOLOGIQUE 3937</p>	<p>MODE OPERATOIRE</p> <p>RECEPTION D'UN COLIS CONTENANT UNE CHIMIOETHERAPIE ANTICANCEREUSE INJECTABLE PAR LE PHARMACIEN D'OFFICINE</p>	<p>Diffusion et publication Intranet Pôle Pharmacie & Stérilisation</p>	<p>3937-MO-DIS- 03.01</p>
	<p>Processus : Dispensation DIS Rubrique de classement Intranet : Non défini Rubrique de classement interne au service : C:\Documents and Settings\Pthomare\Bureau\thesE\Réseau(x)\OncoPL\3937-MO-DIS-03.01_R-v3 Réception colis officine.doc</p>	<p>Page 1 / 2</p>	<p>V 3 MAJ MARS 2007</p>

1 OBJET

Définir les modalités techniques de réception de chaque colis contenant une chimiothérapie anticancéreuse injectable.

2 OBJECTIFS

Définir le rôle du pharmacien d'officine dans le circuit d'acheminement d'une préparation de chimiothérapie injectable depuis la PUI (Pharmacie à usage intérieur) centralisatrice (Hôtel-Dieu, CHU de Nantes) jusqu'au domicile du patient.

3 DOMAINE D'APPLICATION

Toutes les préparations d'anticancéreux injectables destinées à une administration à domicile dans le cadre du réseau Onco Pays de Loire, prescrites initialement par le Centre René Gauducheau ou l'Hôpital Laënnec pour des patients domiciliés en Loire-Atlantique dans le cadre du projet expérimental.

4 CONTENU DU DOCUMENT OU DESCRIPTIF

- Le colis doit être réceptionné par un pharmacien prévenu au plus tard la veille par la cellule de coordination du réseau territorial de Nantes Atlantique. Le jour-même, la PUI confirme au pharmacien la livraison par téléphone
- Le pharmacien doit être signataire de la Charte du réseau.
- En attente de remise à l'infirmière, le colis doit être stocké **tel quel, à température ambiante.**
- Un colis est destiné à un patient.
- Les documents concernant le patient sont placés dans l'enveloppe scotchée sur le colis. Les documents joints sont :
 - La copie de la prescription signée par le médecin,
 - L'identité et les coordonnées du patient,
 - Le plan d'administration infirmier,
 - Le mode opératoire intitulé « Contrôle du colis et opérations à réaliser par le pharmacien d'officine ».

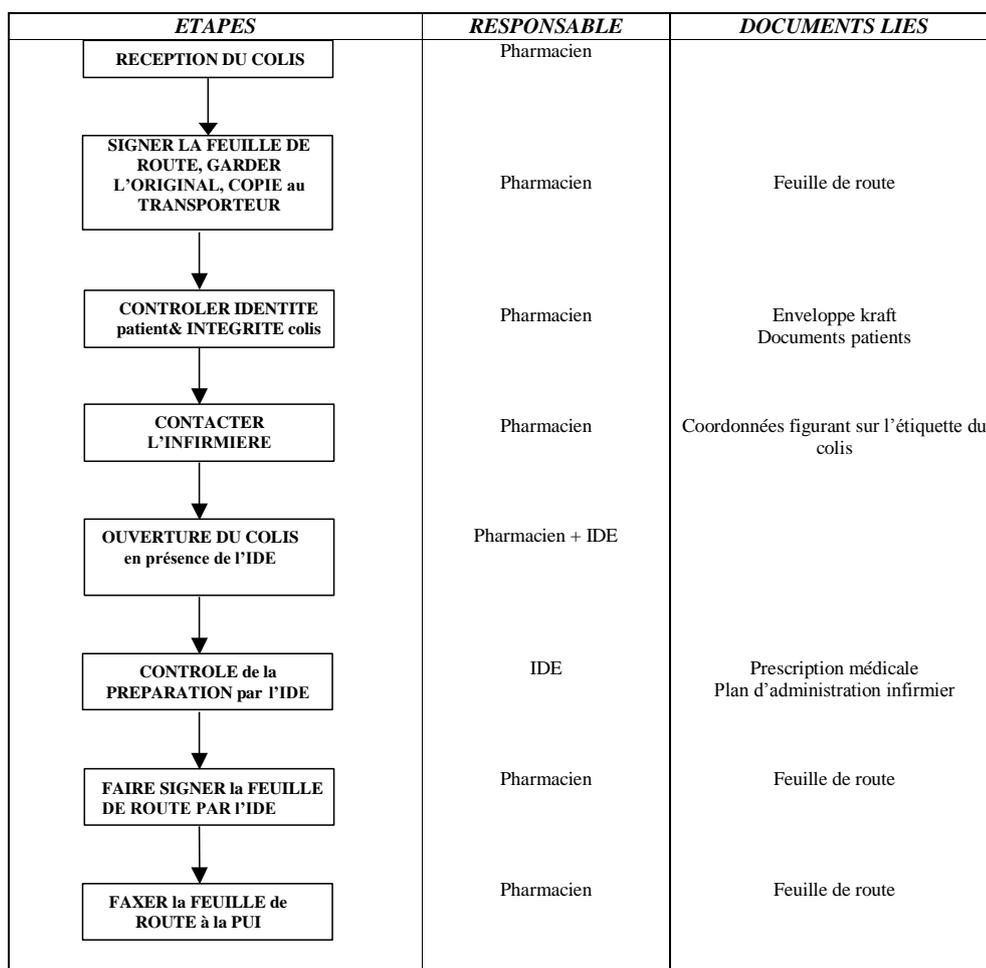
1	29/01/2007	B.BERNADAC	Original signé	M.MENANTEAU	Original signé	P.THOMARE JF.ROBERT C.LERESTE	
Rév	date	REDACTION	visa	VERIFICATION	visa	APPROBATION	visa

- La cellule de coordination du réseau territorial peut être jointe de 9h à 17h au 02-40-67-99-56.
- La PUI peut être jointe entre 8h30 et 18h30 aux numéros suivants :

02-40-08-46-40 ou 02-40-08-46-37 (UPCO, Unité de reconstitution des cytotoxiques du CHU) :
Personnes ressources : Bénédicte Bernadac, pharmacien,
Muriel Courant-Menanteau, pharmacien,
Patrick Thomaré, chef de service

- **A réception du colis, le pharmacien complète et signe la fiche navette en présence du transporteur. Le pharmacien d'officine réalise une copie de ce document qu'il laisse au transporteur et garde l'original qu'il fera signer à l'infirmière (« destinataire final ») à la remise du colis. Une fois la fiche navette dûment complétée par l'ensemble des intervenants, le pharmacien d'officine faxe le jour même le document à la PUI au 02-40-08-46-39.**
- Le pharmacien contrôle :
 - L'identité du patient (concordance entre les documents reçus dans l'enveloppe) et les informations reçues les jours précédents, en ouvrant l'enveloppe kraft,
 - L'intégrité globale du colis
- Le pharmacien d'officine se met en lien avec l'infirmière pour lui remettre le colis, les documents qui lui reviennent, ainsi que l'enveloppe contenant les questionnaires.
- En présence de l'IDE, le colis doit être ouvert, la préparation vérifiée par l'infirmière (identité du patient, conformité de la molécule, du véhicule et de la dose, date et heure de péremption).
- En cas de force majeure, la pharmacie peut joindre le transporteur au 02 40 34 76 81.

4 ORDINOGRAMME



**Annexe n°7 :
Protocole « Onco-PL Gemcitabine Monothérapie »**

CHU NANTES	PROTOCOLE ONCO-PL GEMCITABINE MONOTHERAPIE		UPCO
ONCO-PL GEMCITABINE MONOTHERAPIE		Standard	Actif
Responsable : LACROIX HERVE			
Durée d'une cure en jours : 15		Nombre de jours entre deux cures : 28	
Protocole "réseau". Traitement réalisé J1, J8 +/-J15. Repos 15 jours. Pour la première cure, le J1 est réalisé en HDJ, les J8 et J15 à domicile. Les cures suivantes sont entièrement réalisées à domicile.			
GEMCITABINE	1000 mg / m²		
Diluant : NaCl iso	250 ml	Contenant : ECOFLAC ou MACO	
Voie : IVL	Durée d'administration : 30mn	Heure prévue d'administration : 14:00	
J 1, 8, 15			
VERIFIER LA COHERENCE DE LA MOLECULE, DU VEHICULE PAR RAPPORT A LA PREPARATION ET A LA PRESCRIPTION AINSI QUE DATE ET HEURE DE PEREMPTION.			
ATTENTION, l'heure d'administration inscrite sur l'étiquette est une heure FICTIVE.			

Copie

**Annexe n°8 :
Fiche de prescription**

CHU NANTES	PRESCRIPTION DE CHIMIOTHERAPIE ONCO-PL GEMCITABINE MONOTHERAPIE MODIFIE	UF : 9408							
Nom : ██████████ IPP : 018 ██████████ Prénom : ██████████ UF : 9408 Nom jeune fille : IPP FICTIF Oncologue référent - Dr Médecin traitant - Dr Cabinet infirmier - Pharmacie		Né le : 16/11/1929 Age : 78 an(s) Poids : 62 Kg Taille : 162 cm S.C. : 1.66 m²							
CURE N°1 Début de cure : 26/09/08 Prescripteur ██████████ Lignes de cure supprimées:		Date de prescription : 17/09/2008 Fin de cure : 10/10/2008 Pathologies : AUTRES							
Commentaires:									
<u>Détail cure en cours :</u>									
DCI	Date et heure d'administration	Voie	Dose protocole	Taux correct.	Dose prescrite	Volume	Diluant	Durée	Val.
* GEMCITABINE	26/09/08 14.00	IVL	1000 mg/m²	96	1600 mg	250 ml	NaCl iso	30mn	D
* GEMCITABINE	03/10/08 14.00	IVL	1000 mg/m²	96	1600 mg	250 ml	NaCl iso	30mn	R
* GEMCITABINE	10/10/08 14.00	IVL	1000 mg/m²	96	1600 mg	250 ml	NaCl iso	30mn	R
Prochaine cure à prévoir le 24/10/2008 Remarques :							Signature médecin prescripteur		

**Annexe n°9 :
Plan de préparation**

CHU NANTES	PLAN DE PREPARATION				UPCO
DCI : GEMCITABINE	Dose à préparer : 1600 mg	Volume à prélever : 40 ml	Voie : IVL		
Solvant : NaCl iso	Lot : 08623	Volume de solvant : 250 ml	Contenant : ECOFLAC ou MACO		
Spécialité	Lot 4476249A	Volume reconstituant	Solvant reconstitution	Masse à prélever	Volume à prélever
GEMZAR 1000 MG	#44747960	25 ml	NaCl iso	1000 mg	25 ml
GEMZAR 1000 MG		25 ml	NaCl iso	600 mg	15 ml
Nom : [REDACTED]	Prénom : [REDACTED]	Nom de jeune fille :		IPP : 18 [REDACTED]	UF : 9408
Protocole : ONCO-PL GEMCITABINE	A administrer le : 26/09/2008 à 14.00	A préparer le : 26/09/2008		Préparateur : <i>RL</i>	
N° ordonnancier : 231585	A conserver : + 2 à + 8°C/ABRI LUMIERE				

Cueillette Mat. 1^{er}/Etiquetage effectuée par : *[Signature]*

Contrôlée par : *[Signature]*

BAC SIEVE N°

HFAL

Reseau
Onco R

Page : 1

Annexe n°10 :
Poche de chimiothérapie étiquetée et sur-emballée stérilement



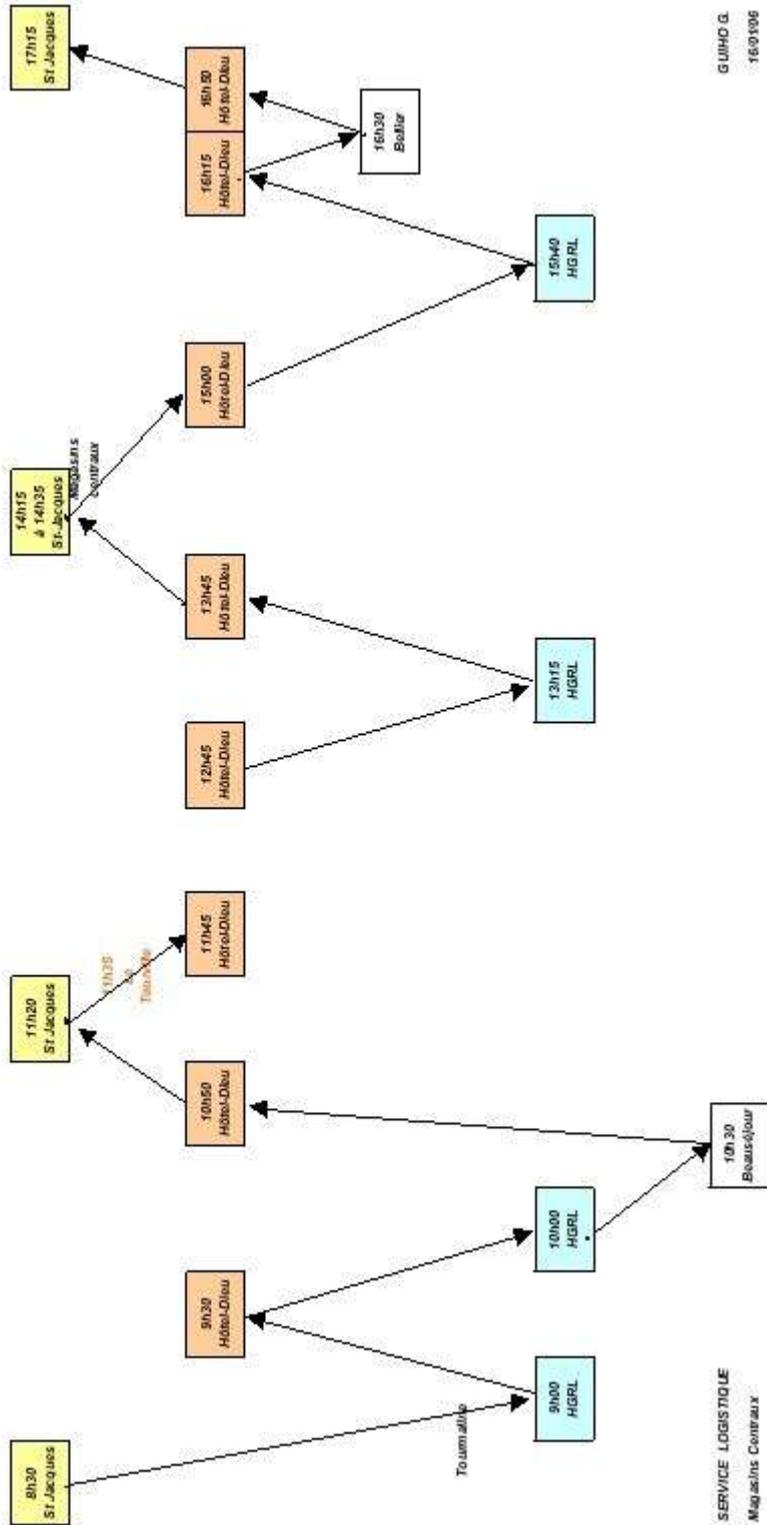
**Annexe n°11 :
Plan d'administration infirmier**

CHU NANTES	PLAN D'ADMINISTRATION INFIRMIER	UPCO					
Nom : ██████████ IPP : 01 ██████████ Prénom : ██████████ UF : 9408 Nom jeune fille :		Né le : 16/11/1929 Age : 78 an(s) Poids : 62 Kg Taille : 162 cm S.C. : 1.66 m ²					
Protocole : ONCO-PL GEMCITABINE MONOTHERAPIE MACO 1 Début de cure : 26/09/08 Fin de cure : 03/10/08 Prescripteur : ██████████ Date de prescription : 17/09/08 Lignes de cure supprimées: pJ15 GEMCITABINE MARINE 02/10 15:09 Commentaires:							
		Signature pharmacien					
GEMCITABINE 1000 mg / m² Diluant : NaCl iso 250 ml Contenant : ECOFLAC ou MACO Voie : IVL Durée d'administration : 30mn Heure prévue d'administration : 14:00 J 1, 8, 15 VERIFIER LA COHERENCE DE LA MOLECULE, DU VEHICULE PAR RAPPORT A LA PREPARATION ET A LA PRESCRIPTION AINSI QUE DATE ET DE PEREMPTION. ATTENTION, l'heure d'administration inscrite sur l'étiquette est une heure FICTIVE.							
DCI	Voie	Dose	Volume	Date et heure d'administration	Durée Val.	Administré par	Date et heure réelles d'admin.
* GEMCITABINE	IVL	1600 mg	250 ml	26/09/08 14:00	30mn D	██████████	26/09/08 14:00
* GEMCITABINE	IVL	1600 mg	250 ml	03/10/08 14:00	30mn D		
Remarques :							
Imprimé le : 12/11/2008 10:39							Page : 1

**Annexe n°12 :
Circuit des navettes inter-établissements du CHU de Nantes**

PLANNING NAVETTE N° 1 * du lundi au vendredi tél. : 0661617304

* du lundi au vendredi, 2 navettes en circulation sauf cas de force majeure

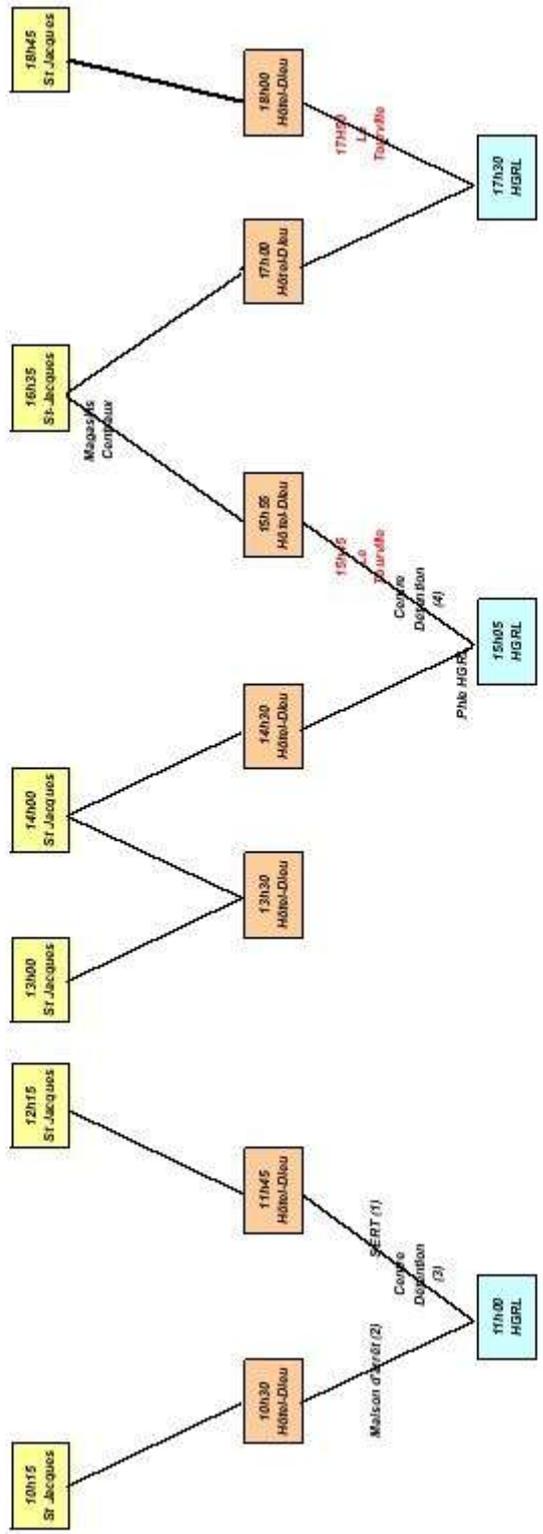


GLIHO G.
16/01/06

SERVICE LOGISTIQUE
Magasins Centraux

Annexe n°12 : (suite)

PLANNING NAVETTE N° 2 **du lundi au vendredi** **Tél : 0661617305**



- (1) Lundi et Vendredi : examens 11h00 – 11h45
- (2) Jour : examens 10h30 – 11h45
- (3) Vendredi : examens 11h00 – 11h45
- (4) Lundi : site pharmacie 15h00 – 15h30

SERVICE LOGISTIQUE
Magasins Centreux

GURHO G.
30/10/06

Annexe n°13 :
Observation du recours aux navettes inter-établissements pour l'envoi de chimiothérapies
de l'Hôtel-Dieu vers l'HGRL, du 21 août au 20 octobre 2006

DATE	JOUR	NAVETTE	Préparation	Préparation	Préparation	Préparation	Préparation	Préparation	Préparation	NOMBRE
21/08/2006	Lundi	9h30								0
		10h30								0
		12h45								0
		14h30								0
		15h00	Carboplatine	Carboplatine	Etoposide	Etoposide	Etoposide	Doxorubicine	Doxorubicine	7
		17h15	Cyclophosphamide	Cyclophosphamide	5FU (maco)	5FU (K7)	Irinotécan	Cisplatine	Navelbine	7
22/08/2006	Mardi	9h30	Etoposide	Etoposide	Etoposide					3
		10h30								0
		12h45								0
		14h30	Carboplatine	Navelbine						2
		15h00								0
		17h15								0
23/08/2006	Mercredi	9h30	Etoposide	Etoposide						2
		10h30								0
		12h45								0
		14h30	Carboplatine	Taxol						2
		15h00	Carboplatine	Taxol						2
		17h15								0
24/08/2006	Jeudi	9h30								0
		10h30	Navelbine							1
		12h45	Taxotère	Carboplatine	Cisplatine	Navelbine	Cyclophosphamide			5
		14h30	Cisplatine	Carboplatine	Carboplatine	Gemzar	Taxotère	Etoposide		6
		15h00								0
		17h15	Carboplatine	Taxotère						2
25/08/2006	Vendredi	9h30	Etoposide							1
		10h30								0
		12h45	Etoposide							1
		14h30								0
		15h00								0
		17h15								0
28/08/2006	Lundi	9h30								0
		10h30								0
		12h45	Gemzar	Gemzar						2
		14h30	Gemzar	Cisplatine	Carboplatine	Carboplatine	Etoposide	Etoposide	Taxol	7
		15h00								0
		17h15								0
29/08/2006	Mardi	9h30	Oxaliplatine	Etoposide	Etoposide					3
		10h30	Cyclophosphamide							1
		12h45	Mitoxantrone							1
		14h30	Carboplatine	Etoposide						2
		15h00								0
		17h15								0
30/08/2006	Mercredi	9h30	Etoposide	Etoposide	Etoposide					3
		10h30								0
		12h45	Cyclophosphamide							1
		14h30	Carboplatine	Carboplatine	Carboplatine	Etoposide	Etoposide	Taxol	Navelbine	7
		15h00	Cisplatine							1
		17h15								0
31/08/2006	Jeudi	9h30	Etoposide	Etoposide	Etoposide					3
		10h30	Cyclophosphamide							1
		12h45	Etoposide	Etoposide						2
		14h30								0
		15h00	Taxol	Gemzar	Cisplatine	Navelbine	Carboplatine			5
		17h15								0
01/09/2006	Vendredi	9h30								0
		10h30								0
		12h45								0
		14h30	Alimta							1
		15h00								0
		17h15								0
04/09/2006	Lundi	9h30								0
		10h30								0
		12h45								0
		14h30	Carboplatine	Carboplatine	Taxol	Taxol	Cisplatine	Navelbine		6
		15h00								0
		17h15								0
05/09/2006	Mardi	9h30	Etoposide	Doxorubicine						2
		10h30								0
		12h45	Cyclophosphamide							1
		14h30								0
		15h00								0
		17h15	Carboplatine	Etoposide						2
06/09/2006	Mercredi	9h30	Etoposide	Etoposide						2
		10h30								0
		12h45	Carboplatine	Etoposide	Alimta	Cisplatine	Navelbine			5
		14h30								0
		15h00								0
		17h15								0
07/09/2006	Jeudi	9h30	Etoposide	Etoposide	Etoposide					3
		10h30								0
		12h45								0
		14h30	Navelbine							1
		15h00								0
		17h15								0
08/09/2006	Vendredi	9h30								0
		10h30	Etoposide	Mitoxantrone						2
		12h45	Mitoxantrone							1
		14h30	Alimta	Carboplatine						2
		15h00								0
		17h15								0

Annexe n°13 : (suite)

DATE	JOUR	NAVETTE	Préparation	Préparation	Préparation	Préparation	Préparation	Préparation	Préparation	NOMBRE
11/09/2006	Lundi	9h30								0
		10h30								0
		12h45	Carboplatine	Etoposide	5FU (maco)	Zanosar	Gemzar			5
		14h30								0
		15h00	Alimta	Cisplatine						2
		17h15								0
12/09/2006	Mardi	9h30	Etoposide	Oxaliplatine	5FU (maco)	Zanosar	Oxaliplatine			5
		10h30								0
		12h45								0
		14h30	Carboplatine	Carboplatine	Carboplatine	Taxol	Taxotère	Navelbine	Cyclophosphamide	7
		15h00								0
		17h15	Cyclophosphamide							1
13/09/2006	Mercredi	9h30	Zanosar	5FU (maco)						2
		10h30								0
		12h45								0
		14h30	Etoposide	Etoposide	Etoposide	Carboplatine	Carboplatine	Carboplatine	Cyclophosphamide	7
		15h00	Taxol							1
		17h15								0
14/09/2006	Jeudi	9h30	Etoposide	Etoposide	5FU (maco)	Zanosar				4
		10h30								0
		12h45								0
		14h30	Cisplatine	Navelbine	Taxotère	Carboplatine				4
		15h00								0
		17h15								0
15/09/2006	Vendredi	9h30	Cisplatine	Navelbine	5FU (maco)	Etoposide	Etoposide	Zanosar		6
		10h30								0
		12h45								0
		14h30	Navelbine	Mitoxantrone						2
		15h00								0
		17h15								0
18/09/2006	Lundi	9h30								0
		10h30								0
		12h45	Cyclophosphamide	Etoposide	Doxorubicine	Alimta				4
		14h30	Carboplatine	Taxol	Alimta	Cisplatine	Gemzar			5
		15h00	Taxotère	Cisplatine						2
		17h15								0
19/09/2006	Mardi	9h30								0
		10h30								0
		12h45								0
		14h30								0
		15h00								0
		17h15								0
20/09/2006	Mercredi	9h30	Etoposide							1
		10h30								0
		12h45								0
		14h30	Cisplatine	Navelbine	Carboplatine	Taxol				4
		15h00	Oxaliplatine							1
		17h15	Taxotère	Carboplatine						2
21/09/2006	Jeudi	9h30								0
		10h30								0
		12h45	Cisplatine	Alimta	Gemzar					3
		14h30								0
		15h00								0
		17h15								0
22/09/2006	Vendredi	9h30								0
		10h30	Mitoxantrone							1
		12h45								0
		14h30								0
		15h00								0
		17h15								0
25/09/2006	Lundi	9h30								0
		10h30								0
		12h45								0
		14h30								0
		15h00	Carboplatine	Carboplatine	Carboplatine	Taxol	Taxotère	Etoposide		6
		17h15	Carboplatine	Taxol						2
26/09/2006	Mardi	9h30	Etoposide							1
		10h30								0
		12h45	Cyclophosphamide	Doxorubicine	Etoposide					3
		14h30	5FU (maco)	5FU (K7)	Oxaliplatine	Taxol	Carboplatine			5
		15h00								0
		17h15								0
27/09/2006	Mercredi	9h30	Etoposide	Etoposide						2
		10h30								0
		12h45								0
		14h30	Taxotère	Cisplatine	Carboplatine	Carboplatine	Carboplatine	Carboplatine	Etoposide	7
		15h00	Etoposide	Etoposide	Taxol					3
		17h15								0
28/09/2006	Jeudi	9h30	Etoposide	Etoposide	Etoposide					3
		10h30	Cyclophosphamide							1
		12h45								0
		14h30	Gemzar							1
		15h00								0
		17h15	Etoposide							1
29/09/2006	Vendredi	9h30	Etoposide	Etoposide	Oxaliplatine					3
		10h30								0
		12h45								0
		14h30	Mitoxantrone							1
		15h00	Etoposide							1
		17h15								0

Annexe n°13 : (suite)

DATE	JOUR	NAVETTE	Préparation	Préparation	Préparation	Préparation	Préparation	Préparation	Préparation	NOMBRE
02/10/2006	Lundi	9h30								0
		10h30								0
		12h45	Mitoxantrone	Cyclophosphamide						2
		14h30	Cisplatine	Cisplatine	Alimta	Navelbine	Carboplatine	Taxol		6
		15h00								0
		17h15								0
03/10/2006	Mardi	9h30								0
		10h30								0
		12h45	Carboplatine	Taxol						2
		14h30	Taxotère	Carboplatine						2
		15h00								0
		17h15	Cisplatine	Alimta	Carboplatine	Etoposide				4
04/10/2006	Mercredi	9h30								0
		10h30	Etoposide							1
		12h45								0
		14h30	Gemzar	Carboplatine	Cisplatine	Taxol				4
		15h00								0
		17h15								0
05/10/2006	Jeudi	9h30	Etoposide							1
		10h30								0
		12h45	Navelbine	Navelbine	Cisplatine	Cisplatine	Alimta			5
		14h30								0
		15h00								0
		17h15								0
06/10/2006	Vendredi	9h30								0
		10h30	Mitoxantrone							1
		12h45	Taxotère							1
		14h30								0
		15h00	Carboplatine	Etoposide	Etoposide	Etoposide				4
		17h15								0
09/10/2006	Lundi	9h30								0
		10h30	Cisplatine	Navelbine	Mitoxantrone					3
		12h45	Gemzar	Cisplatine	Cisplatine	Taxol	Taxotère	Carboplatine	Carboplatine	7
		14h30	Carboplatine	Etoposide	Etoposide	Cyclophosphamide				4
		15h00								0
		17h15								0
10/10/2006	Mardi	9h30	Etoposide	Etoposide						2
		10h30	Cyclophosphamide							1
		12h45	Etoposide	Etoposide	Cyclophosphamide					3
		14h30	Oxaliplatine	5FU (K7)	5FU (maco)					3
		15h00								0
		17h15								0
11/10/2006	Mercredi	9h30								0
		10h30	Cyclophosphamide							1
		12h45	Gemzar	Carboplatine	Carboplatine	Etoposide	Taxotère			5
		14h30								0
		15h00								0
		17h15								0
12/10/2006	Jeudi	9h30	Etoposide	Oxaliplatine						2
		10h30	Alimta							1
		12h45	Cyclophosphamide	Navelbine						2
		14h30	Gemzar							1
		15h00								0
		17h15								0
13/10/2006	Vendredi	9h30	Etoposide	Oxaliplatine						2
		10h30								0
		12h45	Mitoxantrone	Cyclophosphamide						2
		14h30								0
		15h00								0
		17h15								0
16/10/2006	Lundi	9h30								0
		10h30	Cyclophosphamide							1
		12h45	Mitoxantrone							1
		14h30	Doxorubicine	Etoposide	Cyclophosphamide					3
		15h00	Carboplatine	Taxol						2
		17h15								0
17/10/2006	Mardi	9h30	Etoposide							1
		10h30								0
		12h45								0
		14h30	Etoposide							1
		15h00								0
		17h15	Carboplatine	Alimta						2
18/10/2006	Mercredi	9h30	Alimta							1
		10h30								0
		12h45								0
		14h30	Carboplatine	Taxol	Cisplatine	Taxotère				4
		15h00								0
		17h15	Taxotère							1
19/10/2006	Jeudi	9h30								0
		10h30								0
		12h45	Mitoxantrone	Cisplatine						2
		14h30	Gemzar							1
		15h00								0
		17h15								0
20/10/2006	Vendredi	9h30	Oxaliplatine							1
		10h30	Mitoxantrone	Mitoxantrone						2
		12h45								0
		14h30								0
		15h00								0
		17h15								0

TOTAL chimiothérapies envoyées: 312 312

Annexe n°13 : (suite)

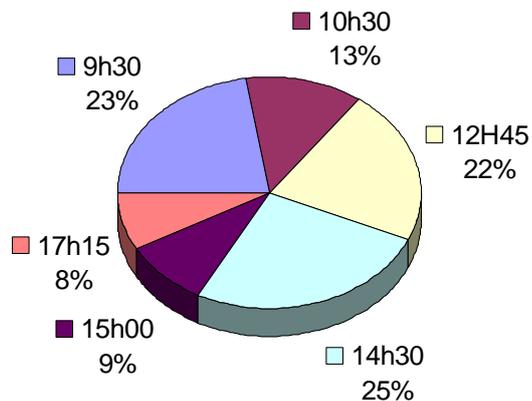
Résultats:

Période d'observation:	du 21 août au 20 octobre 2006
Durée (du lundi au vendredi):	45 jours
Navettes proposées:	270
Navettes utilisées:	111
Moyenne quotidienne d'utilisation:	2,47
Nombre de chimiothérapies envoyées:	312
Nombre moyen de préparations par jour:	6,93
Nombre de molécules différentes:	15
Volume minimum envoyé dans un colis:	100mL
Volume maximum envoyé dans un colis:	3500mL
Nombre moyen de préparations par colis:	2,81
Nombre minimum de préparation dans un colis:	1
Nombre maximum de préparation dans un colis:	7

(NB: quand le nombre de préparations d'un envoi dépasse 7, deux colis équilibrés sont préparés.)

9h30	10h30	12H45	14h30	15h00	17h15	Utilisées	Proposées
25	14	24	29	10	9	111	270
22,5%	12,6%	21,6%	26,1%	9,0%	8,1%	100%	

Graphique de la fréquence d'utilisation des navettes
du 21 août au 20 octobre 2006



**Annexe n°14 :
Analyse des offres transporteurs**

**Procédure adaptée « prestation de transport de chimiothérapies injectables »
Analyse des offres 2008**

1- Liste des offres recevables :

sociétés Atlantic voyages®, Orkyn®, SJ Express®, Taxicolis®, OCP®

2- Classement en fonction des critères qualitatifs (valeur technique) et économiques (prix) proposés (cf tableau d'analyse joint)

3- L'entreprise pharmaceutique OCP® est la mieux positionnée avec une note globale de 4.08/5

4- Commentaires :

- Les offres des sociétés Atlantic voyages® et SJ express® sont insuffisantes car incomplètes voire fantaisistes (1 véhicule, 1 chauffeur pour toute la prestation). La facturation de la 1^{ère} société est absolument illisible au regard des prestations demandées (facturation par demi journée).

- Seules les 3 dernières offres apportent des réponses techniques satisfaisantes et des garanties par rapport à la prestation demandée.

- La société Orkyn® titulaire du présent marché depuis janvier 2007 a produit une offre totalement superposable à sa prestation actuelle sans aucun effort financier ce qui la classe en seconde position compte tenu de la proposition financière de l'OCP® (économie réalisée par colis de 26%).

- L'offre Taxicolis® est très bien structurée mais après simulation sur un mois-type d'activité s'avère plus coûteuse que l'OCP® dans la mesure où le nombre de colis par jour est très fluctuant (1 à 10) et que les distances de livraison vont significativement augmenter avec la prise en charge de patients relevant du réseau territorial nazairien Ocle (2/3 des patients résidant à + de 25 km de l'UPCO, lieu d'enlèvement).

5- Conclusion : il est proposé de retenir l'offre de l'OCP® qui présente 2 avantages supplémentaires :

- La possibilité d'enlever les colis soit la veille au soir avec stockage sur une plate forme sécurisée pharmaceutique de proximité (Vertou) et livraison le matin (souplesse par rapport à l'heure d'administration du produit au patient)

- L'OCP® est par ailleurs une entreprise appartenant à la section B des pharmaciens grossistes répartiteurs ce qui permet de maintenir une chaîne de qualité pharmaceutique depuis notre institution jusqu'à l'officine livrée. Enfin, 60% des officines de Loire atlantique sont déjà des clients de cette entreprise de dimension nationale au savoir faire reconnu.

Fait à Nantes le 14 mars 2008

Auteur : P. Thomaré
Vérificateur : M. Courant -Menanteau

Revision 1

GLOSSAIRE

A

Accumulateur de froid :

L'accumulateur de froid restitue un froid constant par chaleur latente de fusion de la solution ou du gel eutectique. Placé dans le dispositif isotherme, il restitue les frigories qu'il a préalablement accumulées lors de sa préparation.

Action corrective :

Action entreprise pour éliminer les causes des non-conformités, d'un défaut ou de tout autre dysfonctionnement indésirable existant, pour empêcher son renouvellement.

Action préventive :

Action entreprise pour éliminer ou prévenir les causes d'une non-conformité, d'un défaut et de tout autre dysfonctionnement pour empêcher qu'ils se produisent.

Assurance qualité :

Partie du management de la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites.

Audit :

Processus méthodique, indépendant et documenté permettant d'évaluer de manière objective les procédures afin de déterminer dans quelle mesure les critères de qualité sont satisfaits.

B

Bonnes pratiques :

Les Bonnes pratiques font partie du système d'assurance de la qualité. Elles décrivent les principes concernant le personnel, les locaux, le matériel, les procédés, la documentation. Elles s'appliquent et garantissent les activités de préparation, transformation, conservation, importation, transport ou distribution des produits.

Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments (BPF) :

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché. Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité. (BPF).

C

Certification :

Reconnaissance, par un organisme indépendant du fabricant ou du prestataire de service, de la conformité d'un produit, service, organisation ou personnel à des exigences fixées dans un référentiel. (AFNOR)

Contrôle :

Evaluation de la conformité par observation et jugement accompagné si nécessaire de mesures, d'essais ou de calibrage. (ISO 9000)

D

Dépistage :

Test visant à distinguer, dans une population apparemment en bonne santé, les sujets atteints d'une maladie des personnes qui probablement n'en souffrent pas. Il doit être suivi d'épreuves diagnostiques plus poussées pour déterminer la présence ou l'absence de la maladie.

Dispositif isotherme :

Ensemble constitué des éléments d'emballage et des eutectiques (accumulateurs de frigories) permettant la conservation de la température dans des limites déterminées pendant une durée précisée.

Dossier Communicant en Cancérologie :

Le DCC est un outil informatique régional (avec extension nationale) de gestion des données médicales des patients atteints d'un cancer quelque soit le lieu où le patient poursuit son traitement Construit sur une base commune nationale en lien avec le Dossier Médical Partagé, le DCC sera concrètement un outil de pilotage de la prise en charge du patient : suivi du parcours et aide à la décision.

E

EGF^[26, 27, 17d] :

La liaison de l'EGF (Epidermal Growth Factor) à son récepteur active des voies de signalisation intracellulaires conduisant à la prolifération des cellules tumorales d'un cancer colorectal. Le blocage de la voie de signalisation du récepteur de l'EGF est ciblé par des anticorps monoclonaux anti-récepteurs de l'EGF (EGFR) : le *cetuximab* (*ERBITUX*[®]) et le *panitumumab* (*VECTIBRIX*[®]).

La présence de la mutation du gène *KRAS* qui intervient dans la signalisation de l'EGFR, est associée à l'absence de réponse au traitement par les anticorps anti-EGFR.

Enceinte climatique :

Tout système ou équipement générant dans un volume défini une température maîtrisée.

Enregistrement (ENR) :

Document faisant état de résultats obtenus ou apportant la preuve de la réalisation d'une activité. (ISO 9000)

Etalonnage :

Ensemble des opérations établissant, dans les conditions spécifiées, la relation entre les valeurs de la grandeur indiquée par un appareil de mesure ou un système de mesure, ou les valeurs représentées par une mesure matérialisée ou par un matériau de référence, et les valeurs correspondantes de la grandeur réalisée par les étalons. (NF X 07-001)

Excursion de température :

Tout dépassement des limites basse ou haute de température de conservation

F-G-H

I

Incidence :

Fréquence de survenue d'une maladie, appréciée par le nombre de nouveaux cas durant une période donnée.

Taux d'incidence standardisé :

Nombre de nouveaux cas annuels pour 100 000 personnes ayant une structure d'âge donnée (ce qui permet de s'affranchir des modifications démographiques).

Indicateur :

Permet de mesurer de façon objective un phénomène étudié. Un indicateur doit être facile à utiliser, l'ensemble des indicateurs (la mesure) est regroupé dans un document appelé "tableau de bord". Un indicateur est un outil décisionnel et permet de mesurer l'efficacité d'un dispositif mis en place.

J-K-L

M

Maîtrise de la qualité :

Ensemble des actions préétablies et systématiques nécessaires pour qu'un produit ou un service satisfasse aux exigences de qualité.

Mortalité :

Fréquence des décès imputés à une maladie, appréciée par le nombre de nouveaux décès durant une période donnée.

Taux de mortalité standardisé :

Nombre de nouveaux décès annuels pour 100 000 personnes ayant une structure d'âge donnée (ce qui permet de s'affranchir des modifications démographiques).

N-O

P

Population standard mondiale :

Selon l'OMS, proportion de personnes de chaque classe d'âge de cinq ans entre 0 et 84 ans, et les plus de 85 ans inclus.

Prémix :

Solution du médicament reconstitué à partir du lyophilisat (avant dilution en poche ou seringue...)

Préparation Hospitalière^[46] :

« Tout médicament, à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée dans une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé, ou dans l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé autorisé en application de l'article L.5124-9. Les préparations hospitalières sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par une pharmacie à usage intérieur dudit établissement. Elles font l'objet d'une déclaration

auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, dans des conditions définies par arrêté du ministre chargé de la santé. »

Prévalence :

Nombre de personnes atteintes d'une maladie non guérie, dans une région donnée, à un instant « t » donné.

Procédure :

Document décrivant selon un plan logique, de façon cohérente et détaillée, les opérations à effectuer, les mesures à prendre, les moyens techniques et la documentation à utiliser afin d'assurer de manière reproductible une opération ou une série d'opérations relatives à la production, l'importation, le stockage, la conservation et la distribution.

Q

Qualification :

Opération destinée à démontrer que tout matériel ou équipement, utilisé pour la production ou le contrôle, donne les résultats attendus pour l'usage auquel il est destiné.

Qualité :

Aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire, au moindre coût et dans les moindres délais les besoins des utilisateurs. (ISO 9000 : 1982)

Ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites. (ISO 9000 : 1987)

Ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites. (ISO 9000 : 1994)

Aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences. (ISO 9000 : 2000)

R

Réceptionnaire :

Personne physique ou morale qui prend livraison de marchandises pour son propre compte ou pour celui de leur destinataire.

Radio Frequency Identification (RFID) :

L'identification par radiofréquence (RFID) est une méthode pour stocker et récupérer des données à distance en utilisant des marqueurs appelés Tag RFID. Les Tag RFID sont de petits objets, tels que des étiquettes autoadhésives, qui peuvent être collées ou incorporées dans des produits. Les Tag RFID comprennent une antenne qui leurs permettent de recevoir et de répondre aux requêtes radio émises depuis l'émetteur-récepteur.

Risque :

Probabilité de survenue d'une maladie particulière chez une personne donnée. Lorsqu'on compare deux groupes, le risque peut être exprimé sous forme de risque relatif d'une maladie ou de probabilité d'une maladie.

Combinaison de la probabilité et de la (des) conséquence(s) de la survenue d'un événement dangereux spécifié. (:OHSAS 18001)

Risque acceptable :

Risque qui a été réduit à un niveau tolérable pour un organisme en regard de ses obligations légales et de sa propre politique de santé et de sécurité au travail. (OHSAS 18001)

S

Sensibilité:

Dans le cas d'un test de dépistage, pourcentage des sujets ayant obtenu un résultat positif au test et qui, lors des épreuves diagnostiques, se révèlent être atteints de la maladie recherchée.

Soins de support :

Les soins de support correspondent à l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades, parallèlement aux traitements spécifiques: la prise en charge de la douleur, des problèmes nutritionnels, des effets indésirables des traitements, des perturbations de l'image corporelle occasionnés par la maladie et/ou ses traitements, le soutien psychologique aux patients et à leur famille, l'aide à la décision médicale, l'accompagnement social.

Spécificité:

Dans le cas d'un test de dépistage, le pourcentage des sujets ayant obtenu un résultat négatif au test qui ne sont pas atteints de la maladie recherchée.

T

Tarification à l'activité (T2A)^[32]:

La T2A est un mode de financement des établissements de santé issu de la réforme hospitalière du plan "Hôpital 2007", qui vise à médicaliser le financement tout en équilibrant l'allocation des ressources financières et en responsabilisant les acteurs. Avec la T2A, et contrairement au système de Dotation Globale où les budgets alloués aux établissements étaient reconduits d'année en année par rapport au budget de l'année précédente, ce sont désormais les actes de l'hôpital qui déterminent directement ses ressources.

Ainsi, les tarifs des prestations d'hospitalisation sont des tarifs forfaitaires destinés à couvrir l'ensemble des charges supportées par l'établissement de santé pour la prise en charge du patient hospitalisé, compris l'ensemble des médicaments administrés durant son séjour (HC ou HDJ).

Cependant, un dispositif dérogatoire, décrit à l'article L162-22-7 du code de la sécurité sociale, est prévu afin de garantir le financement des produits particulièrement onéreux dont l'introduction dans les tarifs des Groupes Homogènes de Séjour (GHS) n'est pas adaptée. Ces spécialités sont inscrites sur la liste dite « liste des médicaments facturables en sus des prestations d'hospitalisation ».

Taux de survie :

Proportion des patients atteints d'un cancer diagnostiqué qui sont toujours vivants après une période donnée, en général 1, 5 ou 10 ans après le diagnostic

Traçabilité :

Aptitude à retrouver l'historique, la mise en oeuvre ou l'emplacement de ce qui est examiné. (ISO 9000)

U

V

Validation :

Établissement de la preuve que la mise en oeuvre ou l'utilisation de tout procédé, procédure, matériel, matière première ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés et les spécifications fixées.

W-X-Y-Z

LISTE DES ACRONYMES

ADR	Accord européen relatif au transport international des marchandises Dangereuses par Route
AFAQ	Association Française de l'Assurance Qualité
AFSSaPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
ARCAM	Association Réseau Cancérologie Anjou Maine
ARCLA	Association du Registre des Cancers de Loire-Atlantique
ARH	Agence Régionale de l'Hospitalisation
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AVEC	Association Vendéenne pour l'Épidémiologie du Cancer
BO	Bulletin Officiel
BPD	Bonnes Pratiques de Distribution
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPPH	Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière
CAC	Centre Anti-Cancéreux
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux (codification associée à une nouvelle tarification de certains actes médicaux)
CCC ou 3C	Centre de Coordination en cancérologie (dans les CAC)
CépiDc	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
CHD	Centre Hospitalier Départemental
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIM	Classification Internationale des Maladies
CIRC	Centre International de la Recherche sur le Cancer
CME	Commission Médicale d'Établissement
CNAMTS	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNOP	Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens
CNR	Comité National des Registres
COFRAC	Comité Français d'Accréditation
CPAM	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CRLCC	Centre Régional de Lutte Contre le Cancer
CSP	Code de la Santé Publique
CT	Chimiothérapie
DASRI	Déchets d'Activité de Soins à Risque Infectieux
DCC	Dossier Communicant en Cancérologie
DCC-AH	versant Alternative à l'Hospitalisation du DCC
DCI	Dénomination Commune Internationale
DHOS	Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins
DLU	Date Limite d'Utilisation
DMP	Dossier Médical Partagé
DP	Dossier Pharmaceutique
DPTE	Dispositif Porte pour Transfert Etanche

DRASS	Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales
DRDR ou D2R	Dotation Régionale Des Réseaux (nouveau nom 2007: FICQS)
EGF	Epidermal Growth Factor
EMEA	Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments
ENCR	European Network of Cancer Registries
ERQ	Enregistrement Relatif à la Qualité
FAQ	Fiche d'Amélioration de la Qualité
FAQSV	Fonds d'Aide à la Qualité des Soins de Ville (nouveau nom 2007: FICQS)
FEI	Fiche d'Événement Indésirable
FICQS	Fonds d'Investissement pour la Coordination et la Qualité des Soins (= D2R+FAQSV)
FRANCIM	FRANce-Cancer-Incidence et Mortalité: réseau français des registres de cancer
GED	Gestion Électronique des Documents
GHS	Groupe Homogène de Séjour
HAD	Hospitalisation à Domicile
HAS	Haute Autorité de Santé
HC	Hôpital Conventionnel
HD	Hôtel-Dieu
HDJ	Hôpital De Jour
HDS	Hôpital De Semaine
HFAL	Hotte à Flux d'Air Laminaire
HGRL	Hôpital Guillaume & René Laennec
HSJ	Hôpital Saint-Jacques
IARC	International Agency for Research on Cancer (cf. CIRC)
IDEL	Infirmière Diplômée d'Etat Libérale
INCa	Institut National du Cancer
INSEE	Institut National de la Statistique et des Études Économiques
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
InVS	Institut de Veille Sanitaire
IPP	Identifiant Personnalisé du Patient
ISO	International Organization of Standardization (Organisation internationale de normalisation)
JORF	Journal Officiel de la République Française
LMNH	Lymphome Malin Non-Hodgkinien
LNE	Laboratoire National des Essais
LPPR	Liste des Produits et Prestations Remboursables
MAD	Maintien A Domicile
MAQ	Manuel d'Assurance Qualité
MCO	Médecine Chirurgie Obstétrique
MIGAC	Missions d'Intérêt Général et à l'Aide à la Contractualisation (ARH)
OCLE	OnCologie Loire Estuaire
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OncoPL	réseau régional d'Oncologie des Pays de la Loire
PAI	Plan d'Administration Infirmier
PMF	Médicaments à Prescription médicale Facultative (ex-OTC passés en libre accès)

PMSI	Programme M
PPS	Programme Personnalisé de Soins
PS	Performance Status
PSPH	Participant au Service Public Hospitalier
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RFID	Radio Frequency Identification
RT	Réseau Territorial
RTCNA	Réseau Territorial de Cancérologie de Nantes Atlantique
SIOS	Schéma Inter-régional d'Organisation Sanitaire
SMR	Service Médical Rendu
SROS	Schéma Régional d'Organisation Sanitaire
SSR	Soins de Suite et de Réadaptation
T2A	Tarification A l'Activité
UF	Unité Fonctionnelle
UIOM	Unité d'Incinération des Ordures Ménagères
UPCO	Unité de Pharmacie Clinique Oncologique
URCAM	Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie
URML	Union Régionale des Médecins Libéraux
VADS	Voies Aéro-Digestives Supérieures (l'ensemble des cavités et conduits aériens de la face et du cou: lèvres, bouche, pharynx)

BIBLIOGRAPHIE

[1] Remontet L, Estève J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, Exbrayat C, Tretare B, Carli P.M, Guizard A.V, Troussard X, Bercelli P, Colonna M, Halna J.M, Hedelin G, Macé-Lesec'h J, Peng J, Buémi A, Velten M, Jougla E, Arveux P, Le Bodic L, Michel E, Sauvage M, Schwartz C, Faivre J. *Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000*. Rev Epidemiol Santé Publique, 2003, 51, pp.3-30.

[2] Aouba A, Péquignot F, Le Toullec A, *et al.* *Les causes médicales de décès en France en 2004 et leur évolution 1980-2004*. InVS BEH [en ligne]. 18 septembre 2007, n°35-36. Disponible sur : http://www.invs.sante.fr/beh/2007/35_36/index.htm - 3.

[3] Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jougla E, Benhamou E, Delafosse P, Guizard AV, Molinié F, Danzon A, Bara S, Bouvier AM, Trétarre B, Binder-Foucard F, Colonna M, Daubisse L, Hédelin G, Launoy G, Le Stang N, Maynadié M, Monnereau A, Troussard X, Faivre J, Collignon A, Janoray I, Arveux P, Buemi A, Raverdy N, Schwartz C, Bovet M, Chérié-Challine L, Estève J, Remontet L, Velten M. *Estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005*. Rev Epidemiol Santé Publique, Février 2008. Résultats détaillés et commentaires [en ligne]. Février 2008. Disponible sur : http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers/default.htm.

[4] *Schéma Régional d'Organisation des Soins III de cancérologie des Pays de la Loire*. 18 juillet 2008. ARH.

[5] Normes ISO 9002:1994. *Systèmes qualité - Modèle pour l'assurance de la qualité en production, installation et prestations associées*. Editions AFNOR.

[6] Normes ISO 9001:2000. *Systèmes de management de la qualité – Exigences*. Editions AFNOR.

[7] Salem G, Rican S, Kürzinger M-L, *et al.* Vol. n°2 : *Comportements et Maladies, Chapitre n°11 : Cancers*. Atlas de la santé en France. Ed. par le Ministère français de l'emploi et de la solidarité. John Libbey Eurotext, 2006, pp.145-173.

[8] Mission interministérielle pour la lutte contre le cancer. *Cancer : plan de mobilisation nationale*. [en ligne]. 24 mars 2003. Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cancer/intro2.htm>

[9] Circulaire DHOS/CNAMTS/INCa n°2007-357 du 25 septembre 2007 relative aux réseaux régionaux de cancérologie. BO n°2007-10: annonce n°154.

[10] http://www3.mdanderson.org/streams/MDACCFlyPlayer2.html?xml=patientEd%2Fconfig%2FWhatIsCancer-101_cfg. [en ligne]. 2008.

[11] *Cancérogenèse*. Centre Hospitalier de la Pitié-Salpêtrière à Paris. [en ligne].

Disponible sur :

<http://stud.eao.chups.jussieu.fr/polys/modules/mod10cancero/cancerogenese/cancerogenese.htm>

[12] Méric J. *Biologie du cancer*. Centre Hospitalier de la Pitié-Salpêtrière à Paris. [en ligne].

Disponible sur :

<http://stud.eao.chups.jussieu.fr/polys/modules/mod10cancero/biologieducancer/biologieducancer.htm>

[13] <http://jco.ascopubs.org/cgi/glossarylookup>. [réf. de 2008].

[14] Baillet F, Taillibert S, *et al.* *Cours de Cancérologie*. Centre Hospitalier de la Pitié-Salpêtrière à Paris. [en ligne]. 2003 [réf. du 6 janvier 2004].
Disponible sur : <http://stud.eao.chups.jussieu.fr/polys/cancero/index.html>

[15] http://www.uicc.org/index.php?option=com_content&task=view&id=13&Itemid=113
[en ligne]. 2008.

[16] Amosse S *et al.* de l'Association du Registre des Cancers de Loire-Atlantique (ARCLA). *Incidence des cancers en Loire-Atlantique : années 2000 à 2003*. [en ligne]. Février 2008.
Disponible sur : http://www.sante-pays-de-la-loire.com/ARCLA_00-03.383.0.html

[17] Bossard N, Velten M, Remontet L. *Survie des patients atteints de cancer en France : étude à partir des données des registres du réseau Francim*. InVS BEH [en ligne]. 13 mars 2007, n°9-10. Disponible sur :
http://www.invs.sante.fr/BEh/2007/09_10/index.htm#2.

[18] Troussard X, Maynadié M, Monnereau A. *Incidence et survie des hémopathies malignes : données générales et situation chez les plus de 75 ans, France, 1989-1997*. InVS BEH [en ligne]. 13 mars 2007, n°9-10. Disponible sur :
http://www.invs.sante.fr/BEh/2007/09_10/index.htm#2

[19] Benhamou E. *Tous cancers*. INVS. [en ligne]. 2007. Disponible sur:
http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers/donnees_localisation/total/comment_total.pdf

[20] Bashir S, Esteve J. *Analysing the difference due to risk and demographic factors for incidence or mortality*. Int J Epidemiol, 2001, 29(5), pp.878-884.

[21] http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/pnns_060906/plan.pdf. [réf. de 2008].

[22] Circulaire DGS/DH/AFS n° 98-213 du 24 mars 1998 relative à l'organisation des soins en cancérologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés.

[23] Article L.1111-2 du CSP. Modifié par la loi n°2005-370 du 22 avril 2005 - art. 10. JORF 23 avril 2005.

[24] DeVita V, Hellman S, Rosenberg S. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7e éd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1er décembre 2004.

[25] Spano J. *Les traitements du cancer*. Centre Hospitalier de la Pitié-Salpêtrière à Paris. [en ligne]. Disponible sur :
<http://stud.eao.chups.jussieu.fr/polys/modules/mod10cancero/lestraitementdescancers/lestraitementsducancers.htm>

[26] 44ème congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO). [en ligne].
Disponible sur:

<http://www.abstract.asco.org/>. [réf. de 2008].

[27] <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/27812608en.pdf>

[28] Source INCa. <http://www.e-cancer.fr/>

[29] Circulaire DGS/DH/n° 87/678 du 3 mars 1987 relative à la manipulation des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier.

[30] Madic A, De Maisonneuve A., Vincent A. *Gestion centralisée des chimiothérapies anticancéreuses : apport d'un logiciel informatique intégré au système qualité*. Journal de pharmacie clinique, ISSN 0291-1981, 2000, vol.19, n° 3, pp.169-173.

[31] Abenhaim L, Louvard D, et al. *Rapport de la Commission d'orientation sur le cancer. Chap. 6 : L'accès aux traitements du cancer*. [en ligne]. 16 janvier 2003. Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cancer/rapport.htm>

[32] <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/t2a/accueil.htm>. [réf. de 2008].

[33] Husson M-C, Becker A. *Médicaments anticancéreux : de la préparation à l'administration. Optimisation*. Association de Pharmacie Hospitalière d'Ile de France.

[34] BO n°89/8 bis publié en 1989 relatif aux risques liés à la manipulation des produits mutagènes et génotoxiques.

[35] Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. *Protection du manipulateur : recommandations minimales pour la préparation et l'administration des substances anticancéreuses en milieu hospitalier*. Dossiers du CNHIM, 1986, VIII.

[36] Oestreicher U, Stephan G, Glatzel M. *Chromosom and SCE analysis in peripheral lymphocytes of persons occupationally exposed to cytostatic drugs handled with or without use of safety covers*. Muta Res, Décembre 1991, 242(4), pp.271-277.

[37] Milkovic-Krauss S, Horvat D. *Chromosomal abnormalities among nurses occupationally exposed to antineoplastic drugs*. Am J Ind Med, 1991, 19(6), pp.771-774.

[38] Sardas S, Gok S, Karakaya A-E. *Sister chromatid exchanges in lymphocytes of nurses handling antineoplastic drugs*. Toxicol Lett, Mars 1991, 55(3), pp.311-315.

[39] Sessink PJM, Bos RP. *Evaluation of Methods for Monitoring Occupational Exposure to Cytostatic Drugs*. Drug Safety, 1999, 20(4), pp.347-356.

[40] Sarto F, Trevisan A, Tomanin R, Canova A, Fiorentino M. *Chomosomal aberrations, sister chromatid exchanges and urinary thioethers in nurses handling antineoplastic drugs*. Am J Ind Med, 1991, 18(6), pp.689-695.

[41] Stucker I, Gaillard J-F, Collin R, Gout M, Poyen D, Hemon D. *Risk if spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs*. Scand J Work Environ Health, 1990, 16(2), pp.102-107.

- [42] Circulaire DGS/DH N° 87/679 relative à la manipulation des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier. 3 Mars 1987.
- [43] AFSSaPS. *Bonnes Pratiques de Préparation*. 3 décembre 2007. BO 2007/7bis fascicule spécial, Janvier 2008. [en ligne]. Disponible sur : <http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/5/bonne-pratique-preparation.pdf>
- [44] *Gérer et assurer la qualité*. 6eme Edition. AFNOR, 1996.
- [45] Article L.5111-1 du CSP. Modifié par la loi n°2007-248 du 26 février 2007 - art. 3. JORF. 27 février 2007.
- [46] Article L.5121-1 du CSP. Modifié par la loi n°2008-337 du 15 avril 2008 - art. 9.
- [47] Arrêté du 31 mars 1999 – art.16. JORF 1er avril 1999.
- [48] Décret n°60-794 du 22 juin 1960 portant publication de l'accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (ADR) ouvert à la signature le 30 septembre 1957 - p7230 JORF du 4 août 1960.
- [49] Arrêté du 1er juin 2001 relatif au transport des marchandises dangereuses par route (dit « arrêté ADR »). texte n°26, p.10442. JORF n°150 du 30 juin 2001.
- [50] Article L.5124-2 du Code de la Santé Publique
- [51] Directive 2003/94/CE de la commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain. Journal officiel de l'Union européenne. 14 octobre 2003.
- [52] Décret du 30 juin 2000 relatif aux bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain et des produits mentionnés à l'article L. 5136-1 du CSP. JORF 19 juillet 2000.
- [53] Article R.5113-2 du CSP.
- [54] Directive 2003/94/CE de la Commission européenne du 8 octobre 2003.
- [55] Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil, du 6 novembre 2001. Journal officiel des Communautés européennes, 28 novembre 2001, modifiée par la directive 2008/29/CE du parlement européen et du conseil du 11 mars 2008.
- [56] Laburte P, *et al.* pour le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens. *Recommandations relatives aux Bonnes pratiques de gestion des produits de santé soumis à la chaîne du froid entre 2 et 8°C*. Les Nouvelles Pharmaceutiques, Juillet 2006, n°391, p.127.
- [57] Guignot C, *Pas de faux frais pour la qualité*. Le moniteur des pharmacies et des laboratoires, 30 septembre 2006, ISSN 0026-9689, cahier n°1, n°2643/2644, pp.18-22.
- [58] Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS). *La chimiothérapie à domicile : un développement dans des conditions de qualité. Rapport d'étape du groupe de travail sur le développement des chimiothérapies à domicile*. Paris : Ministère de la Santé, 2001.

[59] Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS). *La chimiothérapie à domicile : pour un accès sécurisé aux cytotoxiques. Rapport d'étape du groupe de travail sur les bonnes pratiques de préparation des cytotoxiques pour une administration à domicile*. Paris : Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes handicapées. 2002.

[60] Institut national du cancer (INCa). *Critères d'agrément pour la pratique de la chimiothérapie*. 16 juin 2008.

[61] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES). *Critères d'éligibilité des patients à une chimiothérapie anticancéreuse à domicile. Consensus formalisé de professionnels*. 2003.

[62] Circulaire DHOS-F2/DSS-1A/2005/473 du 18 octobre 2005. BO°2005-11.

[63] Arrêté du 23 janvier 2007 relatif à la facturation aux régimes d'assurance maladie par les établissements de santé des médicaments inscrits sur la liste prévue à l'article L.5126-4 du CSP en vue de leur remboursement. JORF du 2 février 2007.

[64] Arrêté du 20 décembre 2004 fixant les conditions d'utilisation des anticancéreux injectables inscrits sur la liste prévue à l'article L.5126-4 du CSP. JORF n°298 du 23 décembre 2004.

[65] Circulaire interministérielle N°DHOS/E4/DGS/SD7B/DPPR/2006/58 du 13 février 2006 relative aux conditions d'élimination des déchets générés par les traitements anticancéreux. BO n°2006-4, annonce n°46.

[66] Réseau Oncologie Pays de la Loire. Plateau des Ecoles, 50 route de St Sébastien, 44093 Nantes Cedex 1. et [en ligne] sur : <http://www.onco-paysdelaloire.asso.fr/pro>.

[67] Lewden-Bernadac B, et al. *Chimiothérapie à domicile et réseau ville-hôpital : expérience du réseau Onco Pays-de-la-Loire*. Bull Cancer 2008, 95 (5), pp.543-549.

[68] Guidelines on good distribution practice of medicinal products for human use (94/C63/03) (text with EEA relevance).1994.

[69] Taylor J. *Recommendations on the control and monitoring of storage and transportation temperatures of medicinal products*. Pharm J, 2001, 267, pp.128-131.

[70] Lebel D, et al. *Bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain et des produits à l'article L5136-1 du CSP*. BO n°2000/9 bis.

[71] Kalibox SA. *Manuel de qualification n°RD06106 : Dispositif isotherme pour le CHU de Nantes : acheminement de traitements de chimiothérapie à domicile – France 9h/25h*. 19 avril 2007. 95p.

[72] Vergnenègre A, Decroisette C, Vincent F, Dalmay F, Melloni B, Bonnaud F, et al. *Analyse économique de l'administration d'une chimiothérapie en hospitalisation à domicile (HAD) comparée à l'hospitalisation de jour dans les cancers bronchopulmonaires non à petites cellules de stade IV*. Rev. Mal Respir, 2006, 23, pp.255-63.

[73] Coutet J, Limat S, Voillat L, Deconinck E, Cahn JY, Woronoff-Lemsi MC. *Impact économique de l'administration ambulatoire de la chimiothérapie dans le myélome multiple*. Bull Cancer, 2004, 91, pp.729-34.

[74] <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/vectibix/H-741-fr1.pdf>

[75] Décision du 26 mai 2006 modifiant l'arrêté du 10 mai 1995 modifié relatif aux bonnes pratiques de fabrication. JORF n°124 du 30 mai 2006, texte n°46, pp.8052. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000457820&dateTexte=>

NOMS – Prénoms : LOIZEAU Etienne, Claude, André, Félix

Titre de la thèse : Assurance qualité du circuit de gestion des chimiothérapies anticancéreuses préparées en unité centralisée et administrées au domicile des patients : expérience du réseau régional de cancérologie Onco Pays de la Loire.

Résumé de la thèse :

Sous l'égide du plan cancer de 2003, le réseau régional de cancérologie OncoPL vise à optimiser les soins centrés sur la personne atteinte de pathologie cancéreuse du diagnostic à la fin de la prise en charge, par une meilleure coordination et complémentarité des intervenants autour du patient, ainsi que par le développement d'alternatives à l'hospitalisation. Dans ce cadre, un projet pilote de chimiothérapie à domicile a été structuré, avec centralisation des préparations par l'UPCO du CHU de Nantes et implications des professionnels de santé de proximité : médecins généralistes, infirmières libérales et pharmaciens d'officine. Cette expérimentation, en cours depuis 2006, a permis d'identifier et solutionner les points critiques d'une telle organisation. Le présent document rapporte donc l'assurance qualité de la logistique placée sous responsabilité pharmaceutique : le choix d'un transporteur habilité, la qualification d'un colis à usage unique adapté au respect des conditions de conservation des chimiothérapies, l'évaluation des pratiques et les évolutions du projet vers toujours plus de coopération entre les acteurs de santé, notamment entre la ville et l'hôpital, afin d'optimiser la prise en charge du patient.

Mots clés :

Chimiothérapie - Cancer - Réseau - Domicile - Préparation - Logistique

Jury :

Président : Monsieur Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie & Toxicocinétique, Doyen de la faculté de Pharmacie de l'UFR de Nantes

Asseseurs : Monsieur Patrick THOMARE, Docteur en Pharmacie, Praticien hospitalier chef de service
Madame Bénédicte LEWDEN-BERNADAC, Docteur en Pharmacie, Praticien attachée au réseau OncoPL

Adresse de l'auteur : 7, rue des Capucines, 85280 LA FERRIERE