



STANDARDISATION DES DOSES DE CHIMIOTHÉRAPIE («DOSE-BANDING ») : ASPECTS THÉORIQUES (PARTIE I)

Isabelle Roland¹, Coralie Piroton², Michel Deprez³, Yvan Huon³

"Dose-banding" is defined as follows: 'A system whereby, through agreement between prescribers and pharmacists, doses of intravenous cytotoxic drugs calculated on an individualised basis that are within defined ranges, or bands, are rounded up or down to predetermined standard doses. The maximum variation of the adjustment between the standard dose and the doses constituting each band is 5% or less. A range of pre-filled syringes or infusions, manufactured by pharmacy staff or purchased from commercial sources, can be used to administer the standard dose'. We describe in this review why "dose banding" could be implemented in our institution. It gives also some tools to justify it to our physicians and nurses.

Keywords : standardization, chemotherapy, dose-banding, imprecision

INTRODUCTION

Définition

Le « dose-banding » a été défini par G. Sewell en 2001 comme un système dans lequel, par accord entre les prescripteurs et les pharmaciens, les doses de médicaments cytotoxiques intraveineux calculées sur base individualisée sont arrondies (vers le haut ou vers le bas) à des doses standardisées. Ces doses standardisées se répartissent en bandes de doses pour couvrir l'ensemble des doses prescrites. La variation de l'ajustement entre la dose initialement prescrite et les doses constituant chacune

des bandes est de 5% au maximum (Figure 1). Une gamme de seringues pré-remplies ou de poches de perfusion, fabriquées par le personnel de pharmacie ou achetées auprès de sources commerciales, peuvent être utilisés pour administrer la dose standardisée.¹

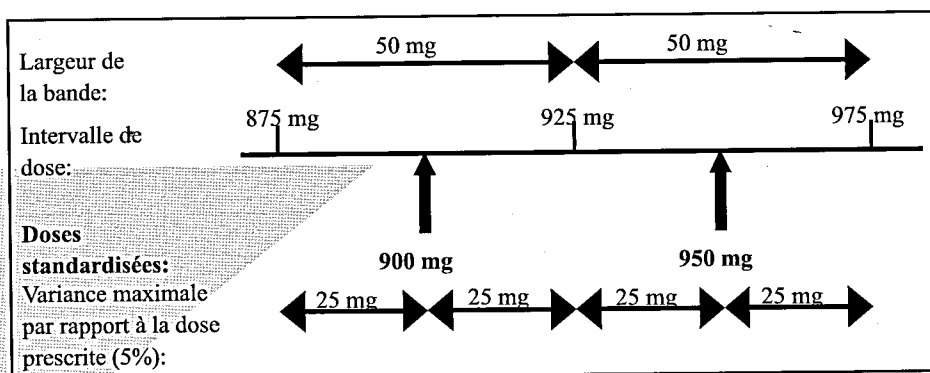


Figure 1 : principe des doses standardisées

¹ Pharmacien hospitalier CHU Liège

² Préparateur en pharmacie CHU Liège

³ Pharmacien directeur CHU Liège





Préambules

Le choix de la variance limite de 5% est arbitraire. Il semble que ce soit souvent la valeur la mieux acceptée par les cliniciens. En effet, cette valeur-seuil reste ancrée aux mondes scientifique et médical et est citée comme repère dans de nombreuses situations. Néanmoins, par accord mutuel, la variance pourrait être revue à la hausse.

A l'heure actuelle, des doses standardisées de chimiothérapie sont déjà prescrites lorsque les traitements sont administrés par voie orale ; cela se traduit dans la plu-

part des cas à des approximations, tolérées d'emblée, de 3 à 5% de variance de la dose calculée sur base de la surface corporelle. C'est le cas de la capécitabine (Xeloda®, Roche) dont les comprimés sont dosés à 150 et 500 mg et combinés de façon à être au plus proche de la dose à administrer sur base du schéma posologique2 repris dans le tableau I.

Capécitabine			
Cancers colorectal, du côlon et du sein (1 250 mg/m², 2x/j)			
Surface corporelle (m²)	Dose quotidienne calculée (mg)	Dose quotidienne administrée (mg)	Variance (%)
≤ 1.26	3 150	3 000	- 4.76
1.27 – 1.38	3 175 – 3 450	3 300	+ 3.94 à - 4.35
1.39 – 1.52	3 475 – 3 800	3 600	+ 3.60 à - 5.26
1.53 – 1.66	3 825 – 4 150	4 000	+ 4.58 à - 3.61
1.67 – 1.78	4 175 – 4 450	4 300	+ 2.99 à - 3.37
1.79 – 1.92	4 475 – 4 800	4 600	+ 2.79 à - 4.17
1.93 – 2.06	4 825 – 5 150	5 000	+ 3.63 à - 2.91
2.07 – 2.18	5 175 – 5 450	5 300	+ 2.42 à - 2.75
≥ 2.19	5 475	5 600	+ 2.28
Cancer gastrique avancé (1 000 mg/m², 2x/j)			
Surface corporelle (m²)	Dose quotidienne calculée (mg)	Dose quotidienne administrée (mg)	Variance (%)
≤ 1.26	2 520	2 300	- 8.73
1.27 – 1.38	2 540 – 2 760	2 600	+ 2.36 à - 5.80
1.39 – 1.52	2 780 – 3 040	2 900	+ 4.32 à - 4.61
1.53 – 1.66	3 060 – 3 320	3 200	+ 4.58 à - 3.61
1.67 – 1.78	3 340 – 3 560	3 500	+ 4.79 à - 1.69
1.79 – 1.92	3 580 – 3 840	3 600	+ 0.56 à - 6.25
1.93 – 2.06	3 860 – 4 120	4 000	+ 3.63 à - 2.91
2.07 – 2.18	4 140 – 4 360	4 300	+ 3.86 à - 1.38
≥ 2.19	4 380	4 600	+ 5.02

Tableau I : schéma posologique de la capécitabine (Xeloda®)

Il existe une relation extrêmement floue entre la surface corporelle, la dose de chimiothérapie réellement délivrée au niveau du site de la tumeur, l'issue thérapeutique souhaitée ou les niveaux de toxicité exercés par un protocole.

Il existe de grandes sources d'imprécision et une large variance des calculs de la surface corporelle et/ou de la prise des paramètres (poids, taille). C'est pourtant la base de calcul de la plupart des doses de chimiothérapies dont les protocoles expriment des doses à calculer en mg/m². Cet aspect inédit sera développé par la suite.

Il est nécessaire de rationaliser les services de préparation de chimiothérapies afin de répondre à la demande et complexité croissantes en utilisant des ressources limitées ; l'expansion du personnel ou des installations étant souvent difficiles à revendiquer. L'activité de préparation des chimiothérapies n'a cessé de croître ces dernières années. L'activité ambulatoire connaît une activité dont la croissance est continue. Ces 2 données sont illustrées par la Figure 2.

La particularité de l'activité ambulatoire est la nécessité de répondre rapidement à la demande de préparation des traitements. L'ensemble des traitements ne peuvent en effet pas être préparés à l'avance ; les principales contre-indications étant :

- le manque de stabilité physico-chimique du principe actif dans la perfusion préparée ;
- le coût du traitement s'il n'est pas administré et ne peut être réattribué à un autre patient dans le délai de validité prescrit ;
- les considérations administratives, dans le cadre des études cliniques.

Compte tenu de l'avènement de nouvelles molécules très coûteuses et peu stables, du nombre grandissant d'essais cliniques et de patients nécessitant de plus en plus de contrôles avant de recevoir leur traitement, le nombre de préparations extemporanées ne cesse de croître.

Pour bon nombre de préparations, il existe donc un délai inéluctable entre le « feu vert » pour le traitement de chimiothérapie et le début effectif de la perfusion. Le but est de réduire au maximum ce temps, très mal perçu par le patient (et le nursing) et peu rentable pour la salle.



Figure 2 : nombre de préparations réalisées au CHU de Liège (Sart-Tilman)

La surface corporelle

Nous l'avons dit, il existe des erreurs inhérentes à la prise des paramètres de poids et de taille : les balances ne sont pas calibrées et/ou entretenues, les techniques et les équipements sont variables. De plus, les modifications de poids ne sont pas toujours prises en compte de la même façon selon les praticiens.

Il existe un grand nombre de limitations au calcul des doses de chimiothérapie sur base de la surface corporelle^{3,4}.

En effet :

- la surface corporelle est estimée au moyen d'une formule, elle n'est pas mesurée bien que certains articles fassent état de mesures par scanner⁵ ;
- les formules de surface corporelle ne prennent pas en compte les cas d'obésité ou de cachexie, pourtant fréquents dans les populations concernées ;
- la surface corporelle ne prend pas en compte un grand nombre de variables interindividuelles relatives à la biodisponibilité du médicament ;
- il n'y a pas de corrélation entre la surface corporelle et la clairance du médicament ;
- la formule de calcul de surface corporelle la plus utilisée, celle de Dubois & Dubois, est basée sur les observations menées chez 9 sujets et date de... 1916 ;
- l'utilisation des différentes formules de calcul de surface corporelle donne des résultats différents :

Dubois and Dubois (1916)

$$BSA(m^2) = 0.20247 \times Taille(m)^{0.725} \times Poids(kg)^{0.425}$$

Boyd (1935)

$$BSA(m^2) = 0.0003207 \times Taille(cm)^{0.3} \times Poids(g)^{(0.07285 - (0.0188 \times \log(g)))}$$

Gehan and George (1970)

$$BSA(m^2) = 0.0235 \times Taille(cm)^{0.42246} \times Poids(kg)^{0.51456}$$

Haycock (1978)

$$BSA(m^2) = 0.024265 \times Taille(cm)^{0.3964} \times Poids(kg)^{0.5378}$$

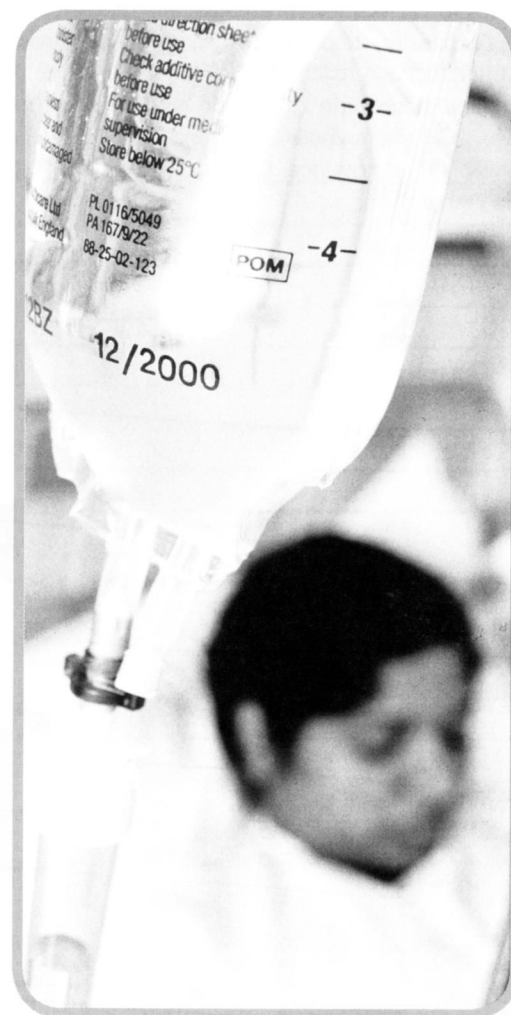
Mosteller (1987)

$$BSA(m^2) = \sqrt{\frac{Taille(cm) \times Poids(kg)}{3600}}$$

Dubois and Dubois modifiée (1992)

$$BSA(m^2) = 0.007184 \times Taille(m)^{0.725} \times Poids(kg)^{0.425}$$

- lorsque l'on compare les résultats obtenus lors du calcul de la surface corporelle à l'aide des différentes formules et selon la corpulence, de grandes différences sont constatées (Figure 3)
- un arrondissement est la plupart du temps réalisé lorsque l'on calcule la surface corporelle. La variance ainsi induite est calculée dans le tableau de la Figure 4. Il faut encore tenir compte d'une seconde opération d'arrondissement lorsque l'on calcule la dose sur base du métrage carré : ces pratiques sont courantes afin d'aboutir à des doses mesurables et commodes.



Taille (cm)	150		170		200	
Poids (kg)	120		75		60	
Variance (%) par rapport à la moyenne	▼		▼		▼	
Dubois & Dubois	2.04 m ²	- 7.69	1.86 m ²	- 1.59	1.91 m ²	+ 4.95
Boyd	2.31 m ²	+ 4.52	1.91 m ²	+ 1.06	1.77 m ²	- 2.75
Gehan & George	2.24 m ²	+ 1.36	1.90 m ²	+ 0.53	1.81 m ²	- 0.55
Haycock	2.27 m ²	+ 2.71	1.89 m ²	0	1.79 m ²	- 1.65
Mosteller	2.19 m ²	- 0.90	1.88 m ²	- 0.53	1.83 m ²	+ 0.55
Moyenne	2.21 m ²		1.89 m ²		1.82 m ²	

Figure 3 : calcul des surfaces corporelles selon les différentes formules et selon la corpulence

Surfaces corporelles	arrondies à	Variance absolue	% de variance
1.31 à 1.35 m ²	1.3 m ²	- 0.01 à + 0.05	- 0.76 à - 3.70
1.36 à 1.40 m ²	1.4 m ²	+ 0.04 à 0.00	+ 2.94 à 0.00
1.41 à 1.45 m ²	1.4 m ²	- 0.01 à - 0.05	- 0.71 à - 3.45
1.46 à 1.50 m ²	1.5 m ²	+ 0.04 à 0.00	+ 2.74 à 0.00
1.51 à 1.55 m ²	1.5 m ²	- 0.01 à - 0.05	- 0.66 à - 3.23
1.56 à 1.60 m ²	1.6 m ²	+ 0.04 à 0.00	+ 2.56 à 0.00
1.61 à 1.65 m ²	1.6 m ²	- 0.01 à - 0.05	- 0.62 à - 3.03
1.66 à 1.70 m ²	1.7 m ²	+ 0.04 à 0.00	+ 2.41 à 0.00
1.71 à 1.75 m ²	1.7 m ²	- 0.01 à - 0.05	- 0.58 à - 2.86
1.76 à 1.80 m ²	1.8 m ²	+ 0.04 à 0.00	+ 2.27 à 0.00
1.81 à 1.85 m ²	1.8 m ²	- 0.01 à - 0.05	- 0.55 à - 2.72
1.86 à 1.90 m ²	1.9 m ²	+ 0.04 à 0.00	+ 2.15 à 0.00
1.91 à 1.95 m ²	1.9 m ²	- 0.01 à - 0.05	- 0.52 à - 2.56
1.96 à 2.00 m ²	2.0 m ²	+ 0.04 à 0.00	+ 2.04 à 0.00
2.01 à 2.05 m ²	2.0 m ²	- 0.01 à - 0.05	- 0.50 à - 2.44
2.06 à 2.10 m ²	2.1 m ²	+ 0.04 à 0.00	+ 1.94 à 0.00

Figure 4 : variance induite par l'arrondissement de 2 à 1 décimale de la surface corporelle



AUTRES SOURCES D'IMPRÉCISION

Teneur en principe actif des spécialités pharmaceutiques

La directive européenne 75/318/EEC6 publiée le 20 mai 1975 concerne l'harmonisation des législations des états membres au sujet des procédures d'études analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques des médicaments produits par les firmes pharmaceutiques. Des recommandations rédigées par l'EMEA7 sont régulièrement émises en tant qu'annexes à ce document initial. Parmi celles-ci, la recommandation 3AQ11a8 (caractéristiques et tests contrôles sur les produits finis) mentionne : « Sauf justification appropriée, l'écart maximal acceptable de la teneur en principe actif des produits finis ne peut pas dépasser ± 5% au moment de la fabrication. ».

La concentration réelle d'une préparation fournie par l'industrie pharmaceutique peut donc être en fait de 95 à 105% de la valeur nominale. La valeur précise de cet écart n'est pas connue par le pharmacien lors de la livraison des médicaments.

Erreur systématique sur les volumes prélevés

Les seringues que nous utilisons (BD Plastipak™, Luer-Lock™) répondent aux normes ISO 7886 (partie 1)9. La tolérance pour les volumes en fonction des graduations est :

- 5% pour les seringues avec un volume gradué < 5 ml ;
- 4% pour les seringues avec un volume gradué ≥ 5 ml.

Imprécision sur les volumes prélevés

Outre l'imprécision systématique induite par l'utilisation du matériel, le manipulateur génère lui-même une erreur sur le volume prélevé lors des manipulations, aussi précis ses gestes soient-ils.

Nous avons voulu déterminer quelle était l'ampleur de cette imprécision en évaluant les volumes réellement mesurés par les différents manipulateurs. Nous avons testé 3 assistants en pharmacie avec 6 mois, 4 ans et 22 ans d'expérience (Ass) ainsi que 2 pharmaciens (Pharm).

Matériel :

- Seringues 3 pièces BD Plastipak™, Luer-Lock™
- Eau pour injection, Baxter™
- Bouchons Luer-Lock®, Vygon™
- Balance de précision (10 mg – 210 g) GR-200-EC, A&D Instruments Ltd

Méthode :

- Chaque membre de l'équipe a reçu la consigne de remplir la seringue au volume nominal selon ses habitudes et de la fermer avec un bouchon Luer-Lock®.
- Le contenu des seringues a été pesé extemporanément en aveugle par un membre extérieur à l'équipe.

	Ass I		Ass II		Ass III		Pharm I		Pharm II		Moy	SD	Min	Max
50 ml	-0.47	± 0.50	-0.44	± 0.09	-0.37	± 0.46	0.50	± 0.14	-1.26	± 0.05	-0.41	0.64	-1.31	0.67
30 ml	-0.56	± 0.13	-1.32	± 0.10	-0.96	± 0.52	0.10	± 0.37	-1.87	± 0.20	-0.92	0.74	-2.02	0.47
20 ml	-1.91	± 0.91	-2.11	± 0.19	-1.80	± 0.26	-0.99	± 0.06	-2.63	± 0.29	-1.89	0.67	-2.95	0.93
10 ml	-1.67	± 0.54	-2.82	± 0.28	-1.82	± 0.18	-0.81	± 0.41	-3.44	± 1.05	-2.11	1.07	-4.59	-0.47
5 ml	-1.14	± 0.13	-1.62	± 0.67	-1.95	± 1.30	-0.42	± 0.75	-3.66	± 0.64	-1.76	1.30	-4.31	0.38
3 ml	-0.79	± 0.96	-0.85	± 0.21	-0.39	± 0.74	0.42	± 0.14	-1.94	± 1.06	-0.71	1.00	-3.05	0.57
1 ml	-0.94	± 0.53	-2.68	± 0.77	-2.04	± 0.43	-1.06	± 0.65	-2.72	± 0.77	-1.89	0.96	-3.55	-0.36
Moy	-1.07		-1.69		-1.33		-0.32		-2.50			-1.38		
SD	0.73		0.92		0.89		0.73		1.01			1.11		
Min	-2.95		-3.55		-3.24		-1.78		-4.59			-4.59		
Max	0.18		-0.37		0.34		0.67		-0.94			0.67		

Figure 5 : erreur sur le volume de remplissage (en % du volume nominal)

Résultats :

- La plupart du temps, un sous-remplissage est observé.
- La formation ou le manque d'expérience n'affectent en rien la précision.

Nous observons donc une erreur par défaut d'en moyenne 1,38% sur l'ensemble des prélèvements réalisés. Cette valeur cumule les erreurs du matériel et du personnel. Les écarts maximum observés sont -4,59% et +0,67% (Figure 5).

Volume mort des aiguilles

Il y a inévitablement un volume mort dans les aiguilles qui servent à prélever les médicaments. Nous avons mesuré ce volume mort et calculé ce qu'il représentait par rapport au volume nominal des seringues que nous utilisons.

Matériel :

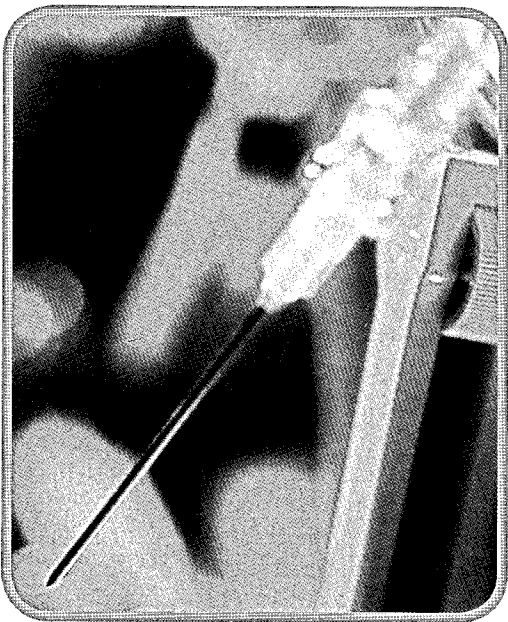
- Seringues 3 pièces BD Plastipak™, Luer-Lock™
- Aiguilles BD Microlance™ 3
- Eau pour injection, Baxter™
- Balance de précision (10 mg – 210 g) GR-200-EC, A&D Instruments Ltd

Méthode :

- Par pesée différentielle d'eau, le volume contenu dans les aiguilles a été mesuré. Chaque mesure a été réalisée 5 fois.

Résultats :

- Nous observons donc des volumes morts qui peuvent être relativement importants lorsque les volumes manipulés sont faibles. La différence entre les aiguilles fréquemment utilisées (16 G 1 ½" et 18 G 1 ½") est peu marquée (Figure 6). Les autres types d'aiguilles sont exceptionnellement utilisés lors de la préparation, ils concernent plus l'administration.



	16 G 1 ½"	18 G 1 ½"	20 G 1 ½"	21 G 2"	25 G 5/8"	30 G ½"
Vol. moyen (ml)	0,15	0,14	0,11	0,11	0,10	0,10
Ecart-type (ml)	0,04	0,03	0,01	0,01	0,01	0,01
% relatif 1 ml	15,0	14,2	11,2	11,4	10,4	10,2
% relatif 3 ml	5,0	4,7	3,7	3,8	3,5	3,4
% relatif 5 ml	3,0	2,8	2,2	2,3	2,1	2,0
% relatif 10 ml	1,5	1,4	1,1	1,1	1,0	1,0
% relatif 30 ml	0,5	0,5	0,4	0,4	0,3	0,3
% relatif 50 ml	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2

Figure 6 : volume mort des aiguilles

Volume mort des perfusions de médicaments

Lors de l'administration d'une solution médicamenteuse par perfusion, il y a des pertes. Une partie du traitement n'est pas effectivement administré car laissé dans les tubulures.

Afin d'objectiver ce sentiment bien connu de tous, nous avons reproduit expérimentalement des conditions de perfusion afin de mesurer les volumes effectivement perdus lors d'une perfusion de médicament.

Matériel :

- nécessaire pour administration de solution ou de sang avec prise d'air, filtre 200 µm, apyrogène, Baxter (réf. RMC9622P), lot 0804V365 (exp. 10/2013)
- aiguille à ailettes à biseau spécial 20 G x 20 mm (Winged Surecan®, BBraun), lot 8C2178660 (exp. 03/2013)
- NaCl 0,9%, solution pour perfusion I.V. (Baxter)
 - 100 ml : lot 08G12G61 (exp. 06/2010)
 - 250 ml : lot 08L01G1K (exp. 11/2011)
 - 500 ml : lot 08L10G1A (exp. 11/2011)
 - 1000 ml : lot 09B04E1N (exp. 01/2012)
- Balance de précision (10 mg – 210 g) GR-200-EC, A&D Instruments Ltd

Méthode :

- Par pesée différentielle, le volume résiduel dans le montage solution de perfusion – trousse de perfusion – aiguille « dite de Huber » a été mesuré. Chaque mesure a été réalisée 3 fois.

Résultats :

- Nous constatons donc que les pertes engendrées lors de l'administration peuvent atteindre près de 10% lorsque le volume administré est faible (Figure 7). Il s'avère donc utile de privilégier autant que possible l'administration dans des volumes supérieurs et/ou des trousse permettant le rinçage.

Volume nominal (ml)	100 ml	250 ml	500 ml	1000 ml
% moyen volume perdu	9,16	2,75	1,64	1,44
Ecart-type	0,68	0,43	0,18	0,26

Figure 7 : volume perdu lors de la perfusion d'un médicament

Cumul des erreurs

Pour être tout à fait représentatif de la situation telle qu'elle peut se présenter, c'est le cumul des écarts qu'il faut calculer soit, pour une dose théorique initiale de 100 mg :

Nous constatons donc que les écarts cumulés totalisent une erreur maximale de -17,66% à +4,18% (Figure 8). Cette perspective ne tient pas compte des aspects d'erreurs éventuelles sur la prise des paramètres du patient ou du calcul de sa surface corporelle.

Teneur en principe actif
-5% - +5%
95,00 mg - 105,00 mg
Erreur sur les volumes prélevés
-4,59% - +0,67%
90,64 mg - 105,70 mg
Volume mort des perfusions
Sur perfusion de 100 ml : -9,16%
82,34 mg - 96,02 mg
Sur perfusion de 250 ml : -2,75%
88,15 mg - 102,79 mg
Sur perfusion de 500 ml : -1,64%
89,15 mg - 103,97 mg
Sur perfusion de 1000 ml : -1,44%
89,33 mg - 104,18 mg

Figure 8 : écarts maxima cumulables lors de la préparation et l'administration

ANALYSE DE LA LITTÉRATURE

Plus de 48 hôpitaux britanniques utilisent le « dose-banding »^{10,11,12,13}. Certains ont introduit la pratique dès 1996.

**Bénéfices du « dose-banding »**

Les bénéfices suivants ont été identifiés :

- rationalisation des doses ;
- réduction des erreurs de calcul de dose ;
- réduction du nombre d'appels aux prescripteurs ou des modifications d'ordonnance pour des questions d'arrondissement de dose ;
- dispensation plus rapide, avec réduction du temps d'attente du patient ;
- possibilité de sous-traiter à un tiers, à l'industrie pharmaceutique ou de fabriquer pour des tiers ;
- modification des modalités de préparation avec meilleure gestion du risque septique, libération des moyens pour les tâches complexes et les activités cliniques ;
- réduction des déchets par réutilisation des doses non administrées et utilisation de flacons entiers de médicaments durant la production.

Désavantages du « dose-banding »

Les inconvénients suivants ont été identifiés :

- la dose administrée peut varier de la dose calculée sur base de la surface corporelle avec une différence allant jusqu'à $\pm 5\%$;
- il faut jusqu'à 3 voire 4 seringues pour préparer une dose ;
- la préparation au moyen de doses standardisées pourrait revenir plus cher, de surcroît, si les préparations son sous-traitées

Quand le « dose-banding » n'est-il pas recommandé ?**Enfants**

La mise en place des doses standardisées n'est pas interdite en pédiatrie mais elle est rarement applicable pour les raisons suivantes :

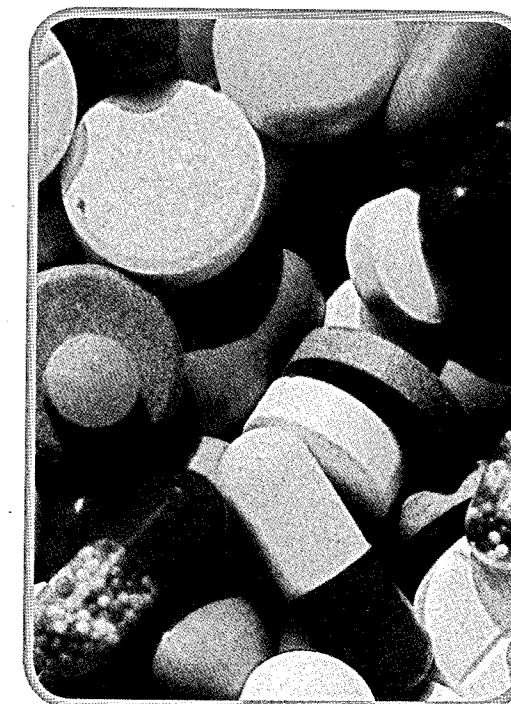
- la détermination de la posologie est délicate chez les enfants de moins de 30 kg et/ou de moins de 8/10 ans ;
- un enfant de 10 kg peut être un gros bébé de 9 mois ou un bébé chétif de 14 mois ;
- il y a en général peu de patients de cette catégorie de population par site hospitalier ;
- la plupart des traitements sont administrés dans le cadre d'essais cliniques, avec lesquels la notion de dose standardisée est, à ce jour, incompatible.

Cachexie et obésité

Les politiques locales ou de réseau devraient être suivies afin de s'assurer que le choix du dosage dans ces circonstances n'entraîne pas de sous ou de surdosage chez les patients cachectiques ou obèses.

Essais cliniques

Le « dose-banding » ne peut être utilisée dans les essais cliniques qu'avec l'accord préalable de l'investigateur principal de l'essai clinique ainsi que son promoteur. Il est préférable que cette option soit examinée lors de l'élaboration du protocole.



Mise en place du « dose-banding » au sein d'une institution

Forte de son expérience, la Grande-Bretagne a rédigé un outil d'aide à la mise en place des doses standardisées en milieu hospitalier¹⁴. Les principales étapes sont décrites ci-après.

Démarches de base

- définir les médicaments et les protocoles appropriés ;
- rechercher et confirmer les stabilités physico-chimiques de chaque préparation dans son contenant ;
- préparer les tables avec les doses standardisées ;
- calculer l'impact potentiel de l'utilisation des doses pré-préparées sur la charge de travail de la pharmacie ;
- évaluer l'impact potentiel de l'utilisation des doses pré-préparées sur le circuit de la préparation cytotoxique, sous l'angle multidisciplinaire si possible ;
- calculer les impacts financiers pour les différentes parties ;
- identifier les espaces de stockage complémentaires requis, à t° ambiante ou au réfrigérateur ;
- dresser un plan d'action (phases et timing de l'implémentation, taille des lots, fréquences de production, mise en place selon les schémas, les prescripteurs, les molécules,...).

Obtenir le consensus et les accords

- identifier un responsable de projet au niveau de la pharmacie pour mener à bien l'introduction des doses standardisées ;
- identifier un leader local afin de changer les habitudes locales, motiver et susciter la discussion positive de tout le monde ;
- bien préparer, faire des recherches basées sur l'évidence, en incluant les aspects positifs et négatifs des changements, afin de pouvoir répondre aux questions ;
- obtenir l'approbation des responsables-clés : direction médicale, direction des services médicaux concernés, direction du nursing, responsable de l'hygiène, pharmacien chef.

Gestion au sein de l'institution de soins

- rédiger une politique d'usage interne détaillant les doses standardisées des produits utilisés ainsi que leur mode d'utilisation ;

- rédiger une procédure interne pour le contrôle et la gestion des stocks internes ;
- rédiger une procédure « assurance-qualité » concernant la production des doses standardisées.

Formation et communication

- s'assurer que l'ensemble des prescripteurs ont pris connaissance des méthodes de préparation selon le principe des doses standardisées ;
- communiquer les changements de pratiques à l'ensemble du personnel concerné : prescripteurs, infirmiers, pharmaciens et préparateurs ;
- assurer l'accès aisé aux tableaux de doses standardisées, sous format papier et électronique ;
- revoir l'ensemble de ces pratiques à intervalles réguliers, surtout dans les établissements où le personnel change fréquemment (assistants dans les hôpitaux universitaires).

Audit

- vérifier les résultats de la mise en place des doses standardisées et évaluer l'impact réel sur le parcours du médicament cytotoxique, les pertes engendrées (ou les bénéfices). Recueillir les éventuels problèmes non prévus.
- publier les avancées significatives.

Modalités de prescription

- calculer la surface corporelle et l'arrondir à une décimale ;
- calculer la dose selon le schéma et la surface corporelle calculée ;
- 2 options :
 - sur base des tableaux fournis, le prescripteur arrondit d'emblée à la dose standardisée adéquate ;
 - si le système informatique ne permet pas cette opération, si le prescripteur ne souhaite pas effectuer de lui-même cette opération, il délègue alors au pharmacien cette tâche.

Cet article est le 1^{er} d'une série faisant le point sur la standardisation des doses. La partie II traitera de l'aspect économique.

RÉFÉRENCES

1. Plumridge RJ, Sewell GJ. Dose banding of cytotoxic drugs: a new concept in cancer chemotherapy. *Am J Health-Syst Pharm*, 2001, 58, 1760-1764.
2. Notice scientifique Xeloda®, e-Compendium Agim, 2009.
3. Kaestner SA, Sewell GJ. Chemotherapy dosing Part I: Scientific basis for current practice and the use of body surface area. *Clinical Oncology*, 2007, 19, 23-37.
4. Kaestner SA, Sewell GJ. Chemotherapy dosing Part II: Alternative approaches and future prospects. *Clinical Oncology* 2007, 19, 99-107.
5. Yu CY, Lo YH, Chiou WK. The 3D scanner for measuring body surface area: a simplified calculation in the Chinese adult. *Applied Ergonomics*, 2003, 34, 273-278.
6. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31975L0318:EN:HTML>
7. EMEA (European Medicines Agency), Agence européenne du médicament. <http://www.emea.europa.eu>

8. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/3aq11aen.pdf>

9. ISO 7886-1:1993 - Seringues hypodermiques stériles, non réutilisables - Partie 1: Seringues pour utilisation manuelle.

10. National Dose Banding Survey Results. 2006. Cancer Network Pharmacists Forum.

11. Maclean F, Macintyre J, McDade J et al.. Dose banding of chemotherapy in the Edinburgh Cancer Centre. *Pharmaceutical Journal*, 2003, 270, 691-693.

12. Summerhayes M. Risk management in oncology. *Pharmaceutical Journal*, 2001, 58, 732-733.

13. Baker J, Jones S. Rationalisation of chemotherapy services in the University Hospital Birmingham NHS Trust. *J Oncol Pharm Pract*, 1998, 4, 10-14.

14. Cancer Network Pharmacists Forum. Toolkit: How to Implement Dose banding of Chemotherapy 2008, 1-28.

