



Coordination
Marie-Caroline Husson, Annie Becker

Préface
Maurice Tubiana

médicaments anticancéreux

De la préparation à l'administration
Optimisation



2-85206-942-3



9 782852 06 9428

Table des matières

Préface <i>Maurice Tubiana</i>	V
Comité de rédaction - Auteurs	VII
Avant-propos <i>Marie-Caroline Husson, Annie Becker</i>	X
 Introduction. Essor de la chimiothérapie anticancéreuse et évolution de la réglementation en France et à l'étranger	11
<i>Alain Dauphin, Isabelle Bouyer</i>	
 PARTIE I MONOGRAPHIES	21
<i>Sylvie Crauste-Manciet, Pierre Faure, Isabelle Madelaine, Jean-Louis Saulnier et le CNIMH</i>	
Préambule	23
Anticancéreux : dénominations, laboratoire, statut administratif	27
Monographies	29
<i>Chaque monographie d'anticancéreux comporte les rubriques suivantes : Formule chimique, Mécanisme d'action, Présentation, Pharmacocinétique, Indications, Mode d'administration, Posologies, Effets indésirables, Contre-indications, Précautions d'emploi, Interactions médicamenteuses.</i>	
• Aclarubicine, 29 • Altrétamine, 31 • Amsacrine, 33 • Asparaginase, 35 • Bisantrène, 38 • Bléomycine, 40 • Busulfan, 43 • Carboplatine, 46 • Carmustine, 48 • Chlorambucil, 51 • Chlorméthine, 53 • Cisplatine, 55 • Cladribine, 59 • Cyclophosphamide, 61 • Cytarabine, 66 • Dacarbazine, 69 • Dactinomycine, 71 • Daunorubicine, 73 • Docétaxel, 75 • Doxorubicine, 78 • Elliptinium, 82 • Épirubicine, 84 • Étoposide, 87 • Fludarabine, 91 • Fluoro-uracile, 93 • Fotémustine, 97 • Hormonothérapie, 99 • Hydroxycarbamide, 101 • Idarubicine, 103 • Ifosfamide, 105 • Interférons alpha, 110 • Interleukine 2 recombinante, 114 • Irinotécan, 117	

- Lomustine, 120 • Melphalan, 122 • Mercaptopurine, 124
- Méthotrexate, 126 • Mitoguazone, 133 • Mitomycine C, 135
- Mitoxantrone, 138 • Oxaliplatine, 140 • Paclitaxel, 142 • Pentostatine, 145
- Pirarubicine, 148 • Procarbazine, 150 • Streptozocine, 153
- Téniposide, 155 • Thioguanine, 158 • Thiotépa, 160
- Tout-transrétinoïque (acide), 162 • Vinblastine, 165 • Vincristine, 168
- Vindésine, 171 • Vinorelbine, 174 • Zorubicine, 177

Annexes

I : Voies d'administration des médicaments anticancéreux	193
II : Doses cumulées	195
III : Classification TNM des tumeurs	196
IV : Posologie en fonction de la surface cutanée	198

PARTIE II STABILITÉS ET (IN)COMPATIBILITÉS DES FORMES INJECTABLES

Annie Becker, Marie-Caroline Husson

Introduction : Méthodologie et modalités d'utilisation

des informations	201
----------------------------	-----

Chapitre 1 Stabilités physicochimiques.

Fiches pratiques par anticancéreux	211
--	-----

Recommandations des auteurs

- Aclarubicine, 212 • Amsacrine, 213 • Asparaginase, 214 • Bisantrène, 215
- Bléomycine, 216 • Carboplatine, 217 • Carmustine, 218
- Chlorméthine, 219 • Cisplatine, 220 • Cladribine, 221
- Cyclophosphamide, 222 • Cytarabine, 223 • Dacarbazine, 224
- Dactinomycine, 225 • Daunorubicine, 226 • Docétaxel, 227
- Doxorubicine, 228 • Elliptinium, 229 • Épirubicine, 230 • Étoposide, 231
- Floxuridine, 232 • Fludarabine, 233 • Fluoro-uracile, 234
- Fotémustine, 235 • Idarubicine, 236 • Ifosfamide, 237
- Interférons alpha, 238 • Interleukine 2 recombinante, 240 • Irinotécan, 241
- Melphalan, 242 • Méthotrexate, 243 • Mitoguazone, 244
- Mitomycine C, 245 • Mitoxantrone, 246 • Oxaliplatine, 247
- Paclitaxel, 248 • Pentostatine, 249 • Pirarubicine, 250 • Plicamycine, 251
- Streptozocine, 252 • Téniposide, 253 • Thiotépa, 254 • Vinblastine, 255
- Vincristine, 256 • Vindésine, 257 • Vinorelbine, 258 • Zorubicine, 259

Chapitre 2 Stabilités physicochimiques. Listes utiles 261

- Anticancéreux à conserver au réfrigérateur, 263 • à ne pas réfrigérer, 263
- à ne pas congeler, 264 • à conserver à l'abri de la lumière, 264
- à ne pas conserver dans le PVC, 265 • à conserver de préférence dans le

verre, 265 • à conserver de préférence dans le PVC, 265 • à reconstituer exclusivement avec le solvant fourni, 266 • à reconstituer dans l'eau ppi, 266 • à ne pas reconstituer ou diluer dans le glucose 5 %, 266 • à ne pas reconstituer ou diluer dans le NaCl 0,9 %, 266 • à reconstituer ou diluer de préférence ou exclusivement dans le glucose 5 %, 267 • à reconstituer ou diluer de préférence ou exclusivement dans le NaCl 0,9 %, 267 • à ne pas reconstituer ou diluer dans des solvants à certains pH, 267

Chapitre 3 Stabilités physicochimiques 275

avec pour chaque anticancéreux :

- études détaillées sous forme d'arbre
- conclusions et recommandations personnelles des auteurs
- références bibliographiques
- table des différentes études par
 - concentration, contenant et solvant
 - température et concentration
 - lumière et concentration

avec renvoi aux pages correspondantes

- Aclarubicine, 277 • Amsacrine, 285 • Asparaginase, 292 • Bisantrène, 302
- Bléomycine, 305 • Carboplatine, 322 • Carmustine, 335
- Chlorméthine, 346 • Cisplatine, 353 • Cladribine, 394
- Cyclophosphamide, 398 • Cytarabine, 417 • Dacarbazine, 445
- Dactinomycine, 461 • Daunorubicine, 469 • Docétaxel, 481
- Doxorubicine, 485 • Elliptinium, 529 • Épirubicine, 533 • Étoposide, 554
- Floxuridine, 572 • Fludarabine, 578 • Fluoro-uracile, 584 • Fotémustine, 617 • Idarubicine, 623 • Ifosfamide, 629 • Interférons alpha, 644
- Interleukine 2 recombinante, 650 • Irinotécan, 656 • Melphalan, 659
- Méthotrexate, 673 • Mitoguazone, 706 • Mitomycine C, 711
- Mitoxantrone, 732 • Oxaliplatine, 745 • Paclitaxel, 749 • Pentostatine, 765
- Pirarubicine, 772 • Plicamycine, 777 • Streptozocine, 788
- Téniposide, 792 • Thiotépa, 805 • Vinblastine, 813 • Vincristine, 834
- Vindésine, 854 • Vinorelbine, 864 • Zorubicine, 873

Chapitre 4 Compatibilités et incompatibilités physicochimiques 881

- Amsacrine, 882 • Bléomycine, 884 • Carboplatine, 890 • Carmustine, 894
- Chlorméthine, 896 • Cisplatine, 897 • Cyclophosphamide, 908
- Cytarabine, 918 • Dacarbazine, 928 • Dactinomycine, 934
- Daunorubicine, 936 • Doxorubicine, 940 • Épirubicine, 949
- Etoposide, 951 • Floxuridine, 959 • Fludarabine, 969 • Fluoro-uracile, 974
- Idarubicine, 985 • Ifosfamide, 989 • Interleukine 2 recombinante, 997
- Melphalan, 998 • Méthotrexate, 1001 • Mitomycine C, 1011
- Mitoxantrone, 1017 • Paclitaxel, 1021 • Pentostatine, 1026
- Plicamycine, 1028 • Streptozocine, 1030 • Téniposide, 1032
- Thiotépa, 1033 • Vinblastine, 1036 • Vincristine, 1040

Chapitre 5 Tables des (in)compatibilités physicochimiques . . . 1047

III PRÉPARATION, DISPENSATION

Chapitre 1 La gestion des produits anticancéreux dans l'industrie pharmaceutique

Michel Veillard

1. Isolement du produit	1077
2. Isolement du manipulateur	1078
3. Suppression du manipulateur (robotisation)	1078
4. Gestion totale des contaminations	1078

Chapitre 2 Préparation dans les unités de soins et au domicile des patients

Joëlle Kinoo

1. Les soins à domicile : une solution en voie de développement	1081
2. La préparation des anticancéreux : principes de base	1083
3. Le personnel infirmier	1084
4. Prescriptions des protocoles	1085
5. Médicaments et matériel utilisés	1086
6. Locaux de préparation	1087
6.1. Unités de soins non équipées de hotte	1087
6.2. Domicile du patient	1088
7. Matériel de travail	1089
7.1. Vêtements	1089
7.2. Plan de travail	1090
7.3. Matériel de travail	1090
8. Méthode de travail	1090
8.1. Préalables	1095
8.2. Préparations proprement dites	1095
8.2.1. Préparation de médicaments présentés en seringue, flacon ou poche pour perfusion prêts à l'emploi	1095
8.2.2. Préparation d'un infuseur	1098
8.2.3. Préparation d'une pompe pour perfusion (type CADD 1 Pharmacia)	1099
8.3. Fin de préparation	1100
9. Mesures à prendre en cas d'incident de manipulation	1100
10. Conclusion	1102

Chapitre 3 Préparation centralisée

1. Arguments en faveur d'une centralisation de la reconstitution

Introduction

Alain Dauphin

1.1. La qualité

1.1.1. Qualité de la préparation

Alain Dauphin, Isabelle Bouyer

1.1.2. Qualité de la dispensation : les erreurs à l'hôpital

Philippe Arnaud, Françoise Brion

1.2. La sécurité : risques de manipulation et niveau d'exposition	1125
<i>Joëlle Kinoo, Alain Dauphin</i>	
1.3. Le coût : étude économique, comparaison entre les systèmes dispersés et centralisés	1136
<i>Joëlle Kinoo, Annie Becker</i>	
2. Mise en place et organisation de l'unité centrale de reconstitution	1145
2.1. Préliminaires à la mise en place d'une unité centrale de reconstitution	1145
<i>Patrick Tilleul, Pierre Sales</i>	
2.2. Choix des équipements	1154
2.2.1. Les hottes à flux d'air laminaire	1154
<i>Marinette Courbard-Nicolle</i>	
2.2.2. Les isolateurs : principe, description, qualification, maintenance	1174
<i>Philippe Arnaud, Françoise Brion</i>	
2.2.3. Comparaison technique et économique des systèmes de centralisation des anticancéreux : isolateur et hotte à flux d'air laminaire.	1196
<i>Philippe Arnaud, Marinette Courbard-Nicolle, Françoise Brion</i>	
2.3. Informatisation de l'unité centrale de reconstitution : propositions pour la rédaction d'un cahier des charges	1203
<i>Patrick Tilleul, Pierre Sales, Isabelle Lopez</i>	
Annexe : Fiche d'identité de quelques logiciels disponibles en France	1210
2.4. Formation du personnel	1212
<i>Laurence Mérian-Brosse, Sylvie Garnier, Denis Brossard</i>	

Annexes

I : Circulaire du 2 mars 1990	1217
II : Diaporama. Reconstitution centralisée des cytostatiques à la pharmacie du CHG de Saint-Germain-en-Laye	1221
III : Protocole de formation du personnel.	1234
IV : Questionnaires d'évaluation	1242

Chapitre 4 La sécurité en pratique : quelques recommandations

1. Conduite en cas d'incidents liés à la manipulation des médicaments anticancéreux	1247
<i>Sylvie Crauste-Manciet, Pierre Faure, Isabelle Madelaine, Jean-Louis Saulnier et le CNIMH</i>	
2. Réception, rangement et délivrance des médicaments anticancéreux par la pharmacie	1249
<i>Sylvie Crauste-Manciet, Pierre Faure, Isabelle Madelaine, Jean-Louis Saulnier et le CNIMH</i>	
3. Élimination des déchets	1250
<i>Annick Deroux, Michèle Brière</i>	

4. Inactivation des anticancéreux et destruction des déchets et produits biologiques contaminés : application à chaque anticancéreux	1260
<i>Annie Becker, Marie-Caroline Husson</i>	

Annexes : Exemples de procédures

1. Sous hotte à flux d'air laminaire	
Annexe I	1271
Hôpital Tenon (AP-HP), Pharmacie, <i>Annie Becker</i>	
Annexe II	1285
CHG Saint-Dié, Pharmacie, <i>Claude Demange</i>	
2. En isolateur	
Annexe III	1294
Hôpital Robert Debré (AP-HP), Pharmacie, <i>Françoise Brion</i>	

PARTIE IV ADMINISTRATION

Chapitre 1	Bonnes pratiques d'administration	1309
<i>Michèle Brière, Annick Deroux</i>		

Chapitre 2	Voies d'abord	1313
<i>Michèle Brière, Annick Deroux</i>		

1. Chimiothérapie locorégionale	1313
1.1. Voie intra-artérielle et embolisation.	1314
1.2. Voie intrapéritonéale	1316
1.2.1. La distribution de la drogue	1316
1.2.2. Gradient de concentration.	1316
1.2.3. Pénétration tumorale.	1316
1.3. Voie intrapleurale	1317
1.4. Voie endovésicale	1318
1.5. Voie intrarachidienne	1319
2. Chimiothérapie systémique	1319
2.1. Voie orale	1319
2.2. Voie parentérale (intramusculaire, sous-cutanée, intraveineuse)	1320

Chapitre 3	Matériel d'administration et réglementation	1323
<i>Annick Deroux, Évelyne Denizet, Michèle Brière</i>		

1. Introduction	1323
2. Matériel d'administration	1323
2.1. Dispositifs d'abord vasculaire	1324
2.1.1. Abord périphérique	1324
2.1.2. Abord central	1325
2.2. Dispositifs d'injection ou de perfusion	1334
2.2.1. Perfuseurs	1334
2.2.2. Régulateurs de débit (autres que ceux équipant les perfuseurs)	1335

2.2.3. Diffuseurs ou infuseurs.	1336
2.2.4. Injecteurs pour perfusion de médicament	1337
2.2.5. Pompes implantables	1345
3. Réglementation en matière de matériel d'administration	1348
3.1. Informations utiles	1348
3.2. Les différentes réglementations.	1349
3.2.1. Procédure d'homologation	1349
3.2.2. Procédure TIPS	1350
3.2.3. Marque NF.	1350
3.2.4. Néant	1350
3.2.5. Marquage CE.	1351

Annexes

I : Fiche destinée aux porteurs de chambre implantable veineuse . . .	1355
II : Matériel sur le marché à la date du 1 ^{er} septembre 1994	1357
III : Principaux organismes ou structures impliqués dans la réglementation concernant le matériel médicochirurgical	1361
IV : Fiche d'alerte pour le suivi du matériel homologué et de ses accessoires.	1364

Chapitre 4 Attitude pratique en cas d'extravasation 1365

*Sylvie Crauste-Manciet, Pierre Faure, Isabelle
Madelaine, Jean-Louis Saulnier et le CNIMH*

1. Reconnaissance d'une extravasation et complications	1365
2. Risques potentiels des anticancéreux.	1365
2.1. Médicaments responsables de nécrose sévère (médicaments dits vésicants).	1366
2.2. Médicaments responsables d'irritation.	1366
2.3. Médicaments n'entraînant pas de réactions sévères	1366
3. Conduite en cas d'extravasation	1367
3.1. Protocole général en l'absence d'antidote spécifique	1367
3.2. Mesures complémentaires générales	1367
3.3. Protocole complémentaire au protocole général pour les médicaments vésicants	1368
3.4. Antidotes	1369
3.5. Irradiation locale.	1369
3.6. Conduite en cas de complications tardives	1369
4. Cas particulier de l'extravasation après administration en chambre implantable.	1370

PARTIE V OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

Chapitre 1 Associations d'anticancéreux	1373
<i>Sylvie Crauste-Manciet, Pierre Faure, Isabelle Madelaine, Jean-Louis Saulnier et le CNIMH</i>	