

**Bibliothèque
et Archives
nationales**

Québec 

Le présent fichier est une publication en ligne reçue en dépôt légal, convertie en format PDF et archivée par Bibliothèque et Archives nationales du Québec. L'information contenue dans le fichier peut donc être périmée et certains liens externes peuvent être inactifs.

Version visionnée sur le site Internet d'origine le 15 novembre 2013.

Section du dépôt légal

La pharmacogénétique... un second début!

Denis Lebel, rédacteur en chef

Intuitivement, nous devinons aujourd'hui que nous sommes aussi différents au niveau moléculaire qu'au niveau des traits corporels et du caractère. Toutefois, nous comprenons encore mal l'ampleur de ces différences et les implications cliniques qui en découlent. La pharmacogénétique et la pharmacogénomique sont des sciences qui explorent ces différences.

Vous avez entendu parlé au cours des dernières semaines que le premier brouillon de la cartographie du génome humain a été publié. Vous avez aussi peut-être remarqué que des revues majeures comme le *British Medical Journal* (1), *Sciences* (2) et *Pediatrics* (3) ont toutes récemment consacré des articles sur la pharmacogénétique. De nombreux autres articles ont été écrits dans les derniers mois sur le sujet. La section pour le pharmacien du site Medscape comporte une page constamment mise à jour sur le *Human genome project* et ses impacts sur la pharmacie (www.medscape.com/Home/network/pharmacists/pharmacists.html). Pourquoi cet intérêt soudain alors que la pharmacogénétique a vu le jour dans les années 1950 lorsqu'on a découvert que les patients de différents groupes ethniques répondaient différemment à certains médicaments? C'est parce que des percées technologiques récentes permettent d'identifier des mutations beaucoup plus facilement que dans le passé. Dans les années 1950, on y allait par intuition. Parfois, on se rendait compte que les patients de différentes ethnies répondaient de façon différente à certains médicaments. L'anémie hémolytique à la suite d'un traitement de primaquine se présentait plus souvent chez les Noirs ou les Méditerranéens. À d'autres occasions, on se rendait compte que plusieurs patients dans une même famille présentaient des réactions paradoxales aux médicaments, la cause de cas d'hyperthermie maligne reliée à la succinylcholine. Ces investigations permettaient de déterminer le phénotype d'un patient. Le phénotype est un qualificatif qu'on attribue à un patient à la suite d'une étude pharmacocinétique comparée à une population de référence. C'est ainsi qu'on peut, par exemple, qualifier un patient de métaboliseur lent ou rapide.

Les technologies actuelles permettent des tests moins invasifs pour prédire la réponse d'un patient. En effet, on peut maintenant procéder au génotypage. Le test pourra révéler que le patient est normal, mutant hétérozygote ou mutant homozygote. Pour les mutations connues, ces tests peuvent coûter entre 40 et 250 \$.

Afin d'y voir plus clair, allons-y de quelques définitions. La pharmacogénétique et la pharmacogénomique permettent, par une approche génétique ou génomique, d'explorer les conséquences des polymorphismes sur l'action des médicaments. On parle de polymorphisme lorsqu'une mutation est présente chez au moins 1 % de la population. Lorsqu'un polymorphisme est présent sur une séquence d'ADN qui code des protéines importantes pour la pharmacologie ou la pharmacodynamie, l'effet du médicament peut être altéré, ce qui peut mener à des effets inhabituels du médicament. Des enzymes du métabolisme de phase I et de phase II, et des récepteurs sont identifiés comme ayant un polymorphisme important. On peut entre autres choses parler du cytochrome P450 2D6, de l'enzyme *Thiopurine Methyltransferase* (TPMT) ou des récepteurs β -adrénergiques qui vont mener respectivement à l'échec thérapeutique de la codéine, la toxicité de l'azathioprine ou à une réponse altérée aux agonistes des récepteurs β_2 chez certains patients. Il ne s'agit que de quelques exemples parmi des centaines d'autres (4).

Mais quel est le rôle du pharmacien dans tout ça? Nous serons tôt ou tard touchés par la pharmacogénétique... Ceux d'entre vous qui travaillent en oncologie ont certainement entendu parlé de Herceptin®, un médicament contre le cancer du sein qui, accompagné de Herceptest^{MD}, permet d'identifier les patients qui auront le plus de chance de répondre à la thérapie.

D'un point de vue clinique, je crois que nous devons maintenant intégrer la pharmacogénétique à notre démarche de soins pharmaceutiques lorsque nous faisons face à un patient qui répond de façon paradoxale à un médicament. Une fois que les facteurs physiologiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ont été explorés, il faudrait se demander si les protéines (enzymes, récepteurs, transporteurs) impliquées dans l'action du médicament sont connues pour avoir un polymorphisme cliniquement significatif. Dans l'affirmative, le pharmacien est actuellement le mieux placé pour suggérer les tests présentement disponibles qui pourraient contribuer à élucider la réponse inhabituelle au traitement. Aussi, lorsque de tels tests seront demandés et que des mutations sont détectées, le pharmacien est le mieux placé pour donner les conseils aux patients sur les substances qu'il devra éviter à l'avenir.

Il faut suivre les développements de la pharmacogénétique et de la pharmacogénomique de près afin de permettre à nos patients de profiter des bénéfices que ces approches peuvent leur procurer. Nous aurons enfin à notre disposition des tests qui permettent d'éviter des échecs thérapeutiques ou des toxicités majeures... Cela représente vraiment l'aspect préventif des soins pharmaceutiques.

Références

1. Wolf, C.R. and G. Smith, Pharmacogenetics. Br Med Bull, 1999. 55(2): p. 366-86.
2. Evans, W.E. and M.V. Relling, Pharmacogenomics: Translating Functional Genomics into Rational Therapeutics. Science, 1999. 286: p. 487-491.
3. Rane, A., Phenotyping of drug metabolism in infants and children: potentials and problems. Pediatrics, 1999. 104(3 Pt 2): p. 640-3.
4. Weber, W.W., Pharmacogenetics. Oxford monographs on medical genetics ; no. 32. 1997, New York: Oxford University Press. xi, 344.

Le rofécoxib (Vioxx^{MD}) : est-ce une nouvelle option thérapeutique dans le soulagement des dysménorrhées primaires?

Ema Ferreira, Pharm. D., pharmacienne, Hôpital Ste-Justine/Université de Montréal
Chaire pharmaceutique Famille Louis-Boivin.

Résumé de l'étude

Titre - Rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1999;94:504-8.

Auteurs - Morrisson BW*, Daniels SE, Kotey P*, Cantu N, Seidenberg B*.
*employés de Merck Research Laboratories

Commanditaires - Merck Research Laboratories, Ralway, New Jersey.

Cadre de l'étude - Étude menée par une compagnie de recherche clinique (SCIREX).

Le recrutement s'est fait via une annonce publicitaire et parmi des patientes ayant déjà participé à une étude sur les dysménorrhées dans les laboratoires SCIREX.

Le recrutement s'est déroulé sur une période de 3 mois (juin à septembre 1997).

Devis - Une étude à répartition aléatoire et à double insu contrôlée avec le placebo et un traitement conventionnel.

Patientes - Cent quatorze patientes sur 127 recrutées ont terminé l'étude. Les patientes incluses dans l'étude avaient les caractéristiques suivantes : âgées de 18 ans et plus, non enceintes, examen gynécologique fait dans la dernière année n'ayant démontré aucune pathologie sous-jacente, en santé, aucune allergie au naproxène ou autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Les patientes étaient incluses si elles rapportaient des antécédents de dysménorrhée modérée (prise d'analgésiques en vente libre confère un soulagement significatif à presque tous les cycles; inconfort interfère avec les activités quotidiennes) à sévère (prise d'analgésiques en vente libre ne confère pas un soulagement significatif à tous les cycles ou des analgésiques prescrits requis; inconfort interfère avec les activités quotidiennes et le travail).

Intervention - Les patientes étaient réparties de façon aléatoire à un des 4 ordres de traitements suivants : abcd, bdac, cadb, dcba. Les lettres correspondent aux traitements suivants : a) placebo, b) rofécoxib 25 mg suivi de 25 mg par jour au besoin, c) rofécoxib 50 mg suivi de 25 mg par jour au besoin et d) naproxène sodique 550 mg aux 12 heures si besoin. Des comprimés placebo identiques étaient pris aux 12 heures au lieu du rofécoxib pour garder l'aveugle.

Après avoir consenti à participer à l'étude, les patientes recevaient les médicaments à l'étude, un journal de bord et un test de grossesse. Lorsque les douleurs menstruelles commençaient, les patientes prenaient le médicament à l'étude et durant les 12 heures qui suivaient, elles avaient à évaluer l'intensité et le degré des douleurs à 11 intervalles prédéterminés. Chaque patiente était appelée par téléchasseur pour leur rappeler les évaluations à faire. Les patientes pouvaient prendre des comprimés supplémentaires d'analgésiques de secours aux 12 heures si besoin. Les médicaments étaient pris pendant 4 cycles menstruels.

Points évalués - Le point principal évalué était le soulagement complet de la douleur sur une échelle validée de 0 à 32. La douleur était évaluée à des périodes prédéterminées dans un journal de bord par chaque patiente à l'aide d'une échelle. Le soulagement de la douleur était évalué sur une échelle de 0 à 4, 4 étant un soulagement complet. Les patientes notaient également les doses additionnelles d'analgésiques à 8 heures et 72 heures après le début du traitement, les patientes devaient évaluer le médicament sur une échelle de 0 à 4.

Résultats - Les groupes de traitement étaient comparables au départ. Le rofécoxib et le naproxène sodique étaient statistiquement supérieurs au placebo pour tous les points évalués.

Les effets secondaires les plus souvent rapportés ont été la nausée, une infection des voies respiratoires supérieures et la sécheresse de la bouche. Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes quant à l'incidence des effets indésirables.

Tableau I : Résultats principaux

Variable mesurée	Placebo n = 118	Rofécoxib (25/25 mg) n = 115	Rofécoxib (50/25 mg) n = 118	Naproxène sodique n = 122
Soulagement total (échelle de 0 à 32) (IC 95 %)	12,5 (10,9 - 14,0)	17,4* (15,8 - 19,0)	18,0* (16,4 - 19,5)	18,4* (16,9 - 19,9)
Patientes nécessitant une analgésie additionnelle dans les 12 premières heures (durée de l'analgésie) (%)	53 (44,9 %)	31* (27,0 %)	32* (27,1 %)	36* (29,5 %)

IC : Intervalle de confiance

* p ≤ 0,006 par rapport au placebo. Aucune différence significative n'a été trouvée entre les groupes de traitement actif.

Tableau II : Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables?	
Les patientes ont-elles été assignées de façon aléatoire par groupes de traitement?	OUI, les traitements ont été assignés à l'aide d'un programme informatisé. Les patientes ont été assignées à un des 4 ordres de traitements suivants : abcd, bdac, cadb, dcba.
Les conclusions de l'étude tiennent-elle compte de toutes les patientes ayant participé à l'étude? Le suivi des patientes a-t-il été complété?	127 patientes avaient été recrutées et 114 ont terminé l'étude. Les raisons d'exclusion sont : 2 grossesses en cours de traitement, 3 ont utilisé des médicaments interdits dans le protocole, 1 participait à deux études en même temps, 4 patientes se sont retirées de l'étude, 3 patientes n'ont pas eu 4 cycles de dysménorrhées modérées à sévères en 5 mois.
Les patientes ont-elles été évaluées dans le groupe auquel elles étaient réparties de façon aléatoire (intention de traiter)?	NON MENTIONNÉ
Les traitements ont-ils été à «l'insu» des patientes, des médecins et du personnel impliqués?	OUI, l'étude était à double insu. La personne faisant l'allocation ne participait pas à l'évaluation des patientes. L'utilisation d'un placebo identique permettait de garder l'identification du médicament inconnue.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?	OUI, pour le nombre de patientes souffrant de dysménorrhée modérée ou sévère. Les autres caractéristiques ne sont pas mentionnées.
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche?	Les patientes pouvaient prendre des analgésiques de secours. Le type d'analgésique n'est pas spécifié dans l'étude.
Quels sont les résultats?	
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?	Les seules données qui permettent de calculer le nombre de patientes à traiter sont le nombre de patientes nécessitant une analgésie de secours dans les 12 premières heures. En les comparant au placebo, il faut uniquement traiter 5 ou 6 patientes pour éviter une dose additionnelle d'analgésique avec le naproxène sodique ou le rofécoxib.
Quelle est la précision de l'effet évalué?	Les intervalles de confiance sont généralement étroits pour l'ensemble des points évalués.
Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre de mes soins pharmaceutiques?	
Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patientes?	La définition de dysménorrhée primaire choisie est adéquate. La sévérité des symptômes est assez importante pour nécessiter un traitement pharmacologique.
Est-ce que tous les résultats ou «impacts» cliniques ont été considérés?	Il aurait été souhaitable d'évaluer le taux d'absentéisme et la réduction des activités quotidiennes
Est-ce que les bénéfices obtenus sont cliniquement significatifs?	Les résultats sont cliniquement significatifs lorsqu'on compare le rofécoxib au placebo. Toutefois, il n'y a pas eu de différence significative entre le naproxène sodique et le rofécoxib.

Conclusion

Dans cette étude à répartition aléatoire comparant le rofécoxib au placebo et au naproxène sodique, le rofécoxib s'est avéré supérieur au placebo et équivalent au naproxène sodique dans le soulagement des dysménorrhées primaires. Cette étude est la première démontrant une efficacité d'un antagoniste de la cyclooxygénase-2 (COX-2) dans le traitement des dysménorrhées primaires.

Cette étude comporte plusieurs points positifs tels que la répartition aléatoire des traitements, un bon suivi des patientes et l'utilisation d'un placebo identique pour garder l'insu. De plus, les variables ont été mesurées à l'aide d'échelles validées lors d'études précédentes. Ces variables incluent : le soulagement total (variable principale), l'intensité de l'effet analgésique, l'évaluation globale par les patientes, le début d'action de l'analgésie, la durée de l'analgésie et les doses d'analgésie de secours additionnelles. Il aurait été souhaitable d'évaluer l'absentéisme (travail et études) ainsi que l'impact sur les activités quotidiennes.

Le nombre de patients à traiter (NPT) n'a pas été calculé car les résultats entre le naproxène et le rofécoxib ne sont pas significatifs. Les seules données qui permettent de calculer le NPT sont le nombre de patientes nécessitant une analgésie de secours dans les 12 premières heures. En les comparant au placebo, il faut uniquement traiter 5 ou 6 patientes pour éviter une dose additionnelle d'analgésique avec le naproxène sodique ou le rofécoxib.

Le prix approximatif d'un traitement de 3 jours de naproxène sodique (550 mg PO q 12 h) est de 7,32 \$ et celui de rofécoxib (25 ou 50 mg PO stat suivi de 25 mg PO q 24 h) est de 3,96 \$ à 5,28 \$ (honoraires non inclus). Le rofécoxib a donc comme avantages, un prix plus bas que le naproxène sodique et une administration plus simplifiée. Toutefois, il y a des options de traitement moins dispendieuses que le naproxène sodique qui sont offertes sur le marché (ibuprofène, naproxène, etc.).

Le rofécoxib semble une option de traitement intéressante pour le soulagement des dysménorrhées primaires car son efficacité, son prix et son profil d'effets indésirables sont similaires au naproxène sodique.

Ancestim : meilleur rendement, moins d'aphérèses

André Gagnon, M.Sc., pharmacien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Résumé

L'Ancestim, commercialisé par la société Amgen sous le nom de STEMGEN®, est un homologue du facteur de croissance des cellules souches humain endogène issu de la technologie de l'ADN recombinant. Commercialisé au Canada, en Australie et en Nouvelle-Zélande depuis octobre 1999, il est indiqué en association avec le G-CSF afin d'augmenter le nombre de cellules souches du sang périphérique devant servir au cours de la greffe. Il est inscrit depuis janvier 2000 à la liste de la RAMQ mais il doit être administré par du personnel médical compétent où l'équipement de réanimation et/ou les médicaments requis sont disponibles.

Les traitements de chimiothérapie à forte dose avec réinjection de cellules souches sont de plus en plus utilisés pour le traitement des patients cancéreux dont le pronostic est sombre. La greffe de cellules souches de sang périphérique (CSSP) autologue a remplacé la transplantation de moelle osseuse autologue comme approche privilégiée pour sauvegarder les cellules souches après une chimiothérapie myéloablatrice.

Plusieurs essais cliniques ont à présent établi un lien clair entre la dose de cellules souches réinjectées et le taux de rétablissement hématopoïétique. Dans le cadre de ces études, on a observé que les doses de cellules CD34⁺ ≥ 5 x 10⁶ / kg ont été associées à une récupération plus rapide des neutrophiles et des plaquettes chez un pourcentage plus grand de patients, indépendamment du diagnostic. En plus de la quantité de cellules CD34⁺ perfusées, la dose et le pourcentage de cellules CD34⁺ 33⁻ (c.-à-d. la qualité des cellules) ont été identifiés comme facteurs de prévisibilité indépendants significatifs à l'égard de la cinétique de la prise de greffe.

De nombreuses stratégies ont été utilisées pour accroître les rendements de cellules CD34⁺. Parmi ces stratégies, mentionnons le recours à la chimiothérapie, aux facteurs stimulant les colonies (ou CSF, pour *colony stimulating factors*) ou l'association de chimiothérapie et de CSF et le recours à des aphaérèses de plus grand volume. Malgré ces nouvelles stratégies, des patients (jusqu'à 30 %) peuvent encore avoir besoin d'un prélèvement de moelle osseuse ou d'une seconde mobilisation pour obtenir un rendement de cellules souches adéquat. Certains de ces patients n'obtiendront jamais un nombre suffisant de cellules souches sanguines avec les stratégies actuelles et demeurent de mauvais candidats à la greffe.

L'introduction d'Ancestim, r-metHuSCF (Stemgen®) et de G-CSF filgrastim (Neupogen) nous offre une nouvelle

stratégie. L'association d'Ancestim (STG) et de G-CSF donne lieu à une augmentation des CSSP circulantes qui est reliée à la dose, ce qui procure des avantages cliniques.

Pharmacologie

Le STG est un homologue du facteur de croissance des cellules souches (SCF) humain endogène, issu de la technologie de l'ADN recombinant (1). Le SCF endogène est un facteur de croissance hématopoïétique produit par les fibroblastes de la moelle osseuse (2). Les facteurs de croissance hématopoïétique, y compris les SCF, sont des glycoprotéines qui agissent sur les cellules hématopoïétiques en se fixant à des récepteurs spécifiques situés sur leur surface et en stimulant leur prolifération.

Glossaire

Aphaérèse

L'aphaérèse fait référence à une intervention au cours de laquelle le sang est mis en circulation dans une machine qui en extrait les cellules souches avant de réinjecter au patient les autres cellules sanguines.

Cellules souches

Formes primitives de cellules sanguines qui, lorsqu'elles parviennent à maturité, se différencient en globules rouges, en globules blancs et en plaquettes. Les cellules souches se forment dans la moelle osseuse et dans le sang. Le STG et le G-CSF contribuent à faire augmenter le nombre de cellules souches dans l'organisme.

Greffe de cellules souches de sang périphérique (CSSP), ou cellules progénitrices du sang périphérique

Intervention au cours de laquelle des cellules souches sont récoltées avant l'administration d'une chimiothérapie à forte dose, conservées, puis réinjectées dans l'organisme après la chimiothérapie myéloablatrice.

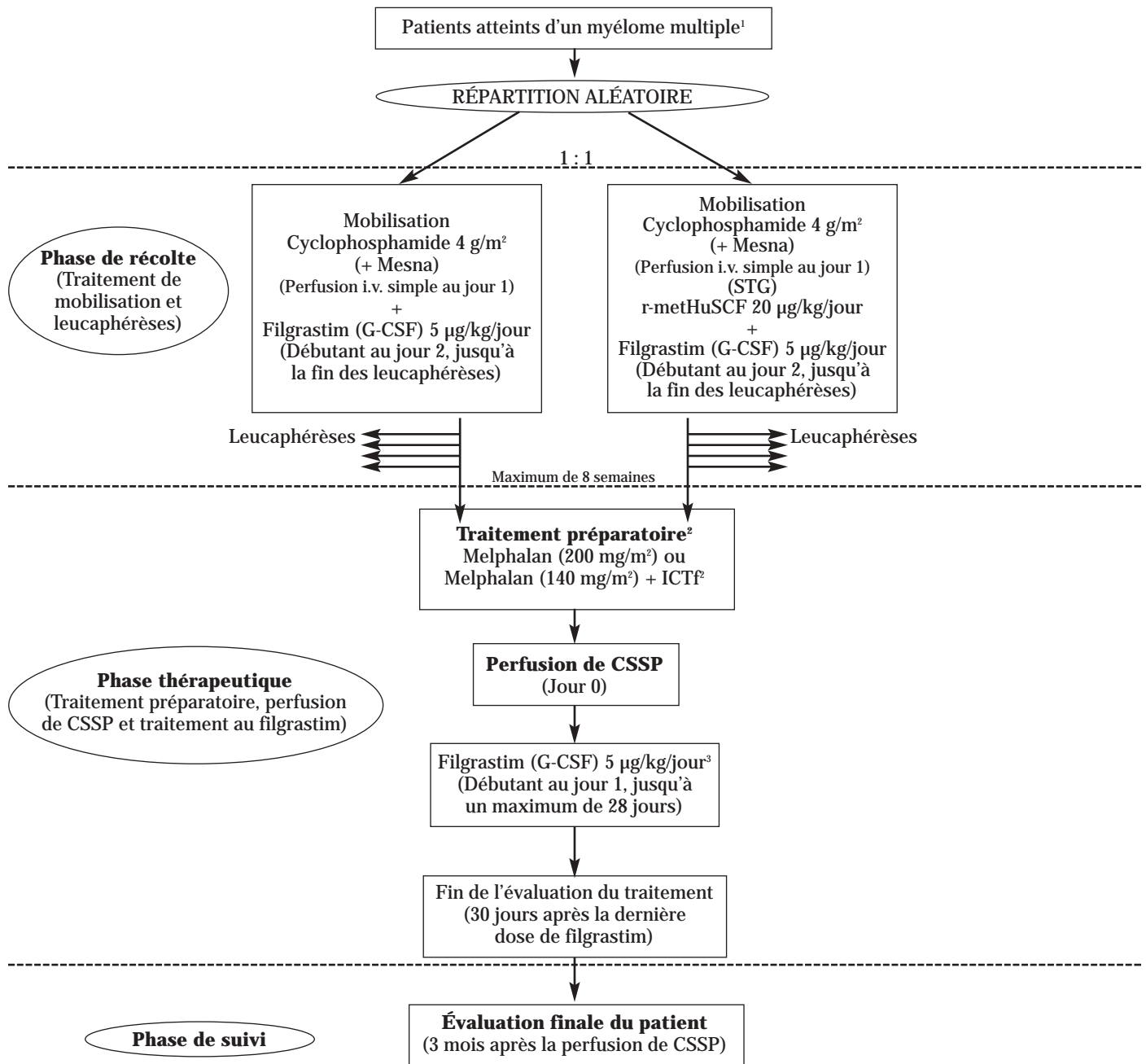
Facteur de cellules souches

Substance produite naturellement en petites quantités par l'organisme et qui favorise la production des cellules souches.

Ancestim (STG) en association avec G-CSF

Lors d'études de phases I et II réalisées auprès de 367 patients atteints de cancer du sein, de lymphome non hodgkinien (LNH) et de cancer de l'ovaire, l'administration de STG à des doses allant de 5 à 25 mcg/kg/jour en association avec une dose fixe de G-CSF a permis d'obtenir une augmentation proportionnelle à la dose des

Figure 1 : Modèle de l'étude et algorithme du traitement



1. La présélection a été terminée dans les deux semaines précédant la randomisation
2. Le melphalan pouvait être administré avant ou après l'ICTF (irradiation corporelle totale fractionnée)
3. Filgrastim a été administré jusqu'à ce que la NAN (Neutrophile Absolute Number) post-perfusion ait atteint $\geq 1,0 \times 10^9/L$ trois jours consécutifs ou $\geq 10 \times 10^9/L$ un jour; la durée maximale du traitement a été de 28 jours.

cellules souches du sang périphérique (CSSP) comparativement à l'administration de G-CSF seulement (3). Les CSSP incluait des cellules CD34⁺, des unités formant des colonies de granulocytes-macrophages (CFU-GM) et des unités formant des colonies de cellules de la lignée érythrocytaire (BFU-E).

Chez les patients recevant une association de cytokines, cette augmentation des CSSP circulantes a permis d'obtenir des rendements d'aphérèses deux à trois fois plus importants que chez les patients recevant uniquement le G-CSF. Après l'arrêt du traitement par STG plus G-CSF, les taux de CSSP sont revenus à leurs valeurs initiales en 4 à 7 jours. Le STG utilisé seul n'a pas entraîné de mobilisation significative des CSSP à la seule dose testée de 5 mcg/kg/jour (3).

Dans toutes les études réalisées jusqu'ici, les taux de leucocytes, d'éosinophiles, de basophiles, de globules rouges et de plaquettes étaient comparables aux taux observés chez les patients recevant du G-CSF seul.

In vitro, le STG a peu d'effets stimulants sur les cellules indifférenciées hématopoïétiques, mais il stimule la formation de nombreux facteurs de croissance hématopoïétique, notamment le facteur stimulant de colonies de granulocytes (G-CSF), le facteur stimulant de colonies de granulocytes-macrophages, l'érythropoïétine et le facteur de croissance des mégacaryocytes et l'interleukine-2 (2). *In vivo*, le STG donné à doses élevées stimule les lignées hématopoïétiques chez les animaux, alors que lorsqu'il est donné à des doses plus faibles, il agit en synergie avec le G-CSF pour mobiliser les CSSP (2).

Expérience clinique

Dans un essai clinique contrôlé de phase III, des patientes atteintes de cancer du sein ont été attribuées par répartition aléatoire à un groupe recevant 20 mcg/kg/jour de STG s.c. en association avec 10 mcg/kg/jour de G-CSF ou à un groupe recevant 10 mcg/kg/jour de G-CSF seul. Cette étude a indiqué que les avantages du traitement par STG et G-CSF incluait une réduction du nombre d'aphérèses requises pour obtenir un nombre cible de CSSP et une augmentation de la proportion de patientes chez qui on a pu obtenir un nombre optimal de CSSP (3).

L'étude a été réalisée auprès de patientes atteintes de cancer du sein au stade II, III ou IV qui avaient reçu un traitement antérieur médian de cinq cycles de chimiothérapie. Les patientes recevant le STG ont reçu comme prémédication des antihistaminiques anti-H₁ et anti-H₂, un bronchodilatateur pour inhalation et de la pseudoéphédrine. Le 5^e jour de l'administration des cytokines,

on a commencé les aphérèses. Les aphérèses et l'administration des cytokines ont été maintenues jusqu'à l'obtention du nombre visé de 5 x 10⁶ cellules CD34⁺/kg (poids corporel réel), jusqu'à un maximum de cinq aphérèses. Ce nombre cible était basé sur les résultats d'une étude antérieure qui avait indiqué que la perfusion de 5 x 10⁶ cellules CD34⁺/kg s'accompagnait d'une probabilité élevée d'une remontée rapide des plaquettes (avant le 14^e jour) et d'une faible probabilité de délai dans la remontée des plaquettes (>28 jours) (3).

Après le prélèvement des CSSP, les patientes chez qui on avait récolté au moins 1 x 10⁶ cellules CD34⁺/kg ont subi une chimiothérapie à doses élevées (4). La perfusion de CSSP a commencé 2 jours après la dernière dose de chimiothérapie. Le G-CSF (10 mcg/kg/jour) a été instauré le premier jour de perfusion des CSSP et toutes les patientes ont été suivies pour vérifier la remontée des neutrophiles à $\geq 0,5 \times 10^9/L$ et celle des plaquettes à $\geq 20 \times 10^9/L$.

Le traitement par STG plus G-CSF a permis une mobilisation prolongée des CSSP, permettant des prélèvements d'un plus grand nombre de cellules CD34⁺ et une augmentation de la proportion de patientes atteignant le nombre visé de cellules (63 %) comparativement au traitement par G-CSF seul (47 %). Cette amélioration de la mobilisation des cellules CD34⁺ a permis une baisse statistiquement significative ($p=0,038$) du nombre d'aphérèses requises pour obtenir le nombre cible de CSSP. Les patientes recevant le STG plus G-CSF ont atteint le nombre visé de CSSP avec un nombre médian de quatre aphérèses, alors que celles recevant uniquement le G-CSF ont requis un nombre médian d'au moins six aphérèses (autrement dit, moins de 50 % des patientes traitées par G-CSF ont atteint le nombre visé de cellules en cinq aphérèses).

Le nombre médian de jours avant la prise de greffe de neutrophiles et de plaquettes après une chimiothérapie à doses élevées était similaire pour les patientes recevant le STG plus G-CSF et celles recevant G-CSF seul : 10 et 9 jours respectivement, avant la remontée des neutrophiles et 11 jours avant la remontée des plaquettes indépendamment des transfusions. De façon générale, STG a été bien toléré quand il a été administré par voie s.c. à une dose de 20 mcg/kg/jour pendant une période allant jusqu'à 9 jours consécutifs.

Dans cette étude, la proportion de patientes qui ont été considérées comme des échecs de la mobilisation ou de la prise de greffe - c'est à dire, n'ayant pas obtenu, en cinq aphérèses, un nombre minimal de cellules CD34⁺ (1 x 10⁶/kg) pour permettre une chimiothérapie à doses élevées avec un soutien par CSSP ou ayant présenté un délai avant la remontée des plaquettes

(≥28 jours) - était plus faible parmi les patientes recevant STG plus G-CSF, comparativement à celles recevant G-CSF seul (3,5 vs 7,4 %).

Plusieurs autres études contrôlées avec une répartition aléatoire appuient également l'efficacité de STG dans le cancer du sein, le cancer ovarien, le lymphome et le myélome multiple (Figure 1). Dans des études où la stratégie de mobilisation utilisait uniquement des cytokines, l'aphérèse commençait habituellement au 5^e jour (4,5,6,7,8). Dans des études de mobilisation avec chimiothérapie plus cytokines, la leucaphérèse a commencé quand le nombre de leucocytes atteignait $4 \times 10^9/L$ après le nadir lié à la chimiothérapie (c'est-à-dire habituellement entre le jour 9 et le jour 18) (9,10).

Dans ces études de phase III, l'ajout de STG à G-CSF a permis d'augmenter le nombre de cellules CD34⁺ recueillies lors des aphérèses, d'augmenter le nombre de patients présentant des prélèvements $\geq 5 \times 10^6$ cellules CD34⁺/kg et de réduire le nombre d'aphérèses requises pour obtenir 5×10^6 cellules CD34⁺/kg.

Lors des essais cliniques avec STG, il a toujours été utilisé en association avec G-CSF pour la mobilisation des CSSP. Le taux de remontée des neutrophiles et des plaquettes après l'injection des CSSP, en l'absence de G-CSF après la greffe, n'a pas été étudié dans ces travaux cliniques qui n'étaient pas conçus pour évaluer les effets de STG sur la croissance des tumeurs ou la survie des patients. Néanmoins, les taux de réponse et de survie ont été similaires entre les divers groupes de traitement (11).

Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques sont décrits au Tableau I.

Tableau I : Pharmacocinétique (11)

Pharmacocinétique	linéaire
Dose	20 mcg/kg
Absorption s.c.	premier ordre, T _{1/2} 35-41 h
Biodisponibilité	Indéterminée chez l'humain chez les non-humains > 60 %
Distribution	Initialement : plasma, reins, puis tous les tissus
Élimination : T _{1/2} initiale	2 à 5 h
T _{1/2} terminale	35 à 41 h
Cl	35 à 40 mL/h/kg
Insuffisance rénale	conc. STG (ou ignore les conséquences cliniques)

Indications

Le STG est indiqué en association avec le G-CSF pour permettre de maintenir l'augmentation du nombre de cellules souches du sang périphérique pouvant être greffées, pour augmenter la proportion de patients obtenant le nombre de CSSP désiré et pour réduire le nombre d'aphérèses requises pour recueillir un nombre donné de CSSP. La dose maximale de STG dans cette indication est de 20 mcg/kg/jour, en général pendant 9 à 12 jours (11).

Le STG sera utilisé pour faire passer les cellules souches de la moelle osseuse dans le sang périphérique, en association avec G-CSF, et avec ou sans chimiothérapie mobilisant les CSSP. On peut utiliser les cellules souches ainsi recueillies pour la greffe après des traitements myéloablatifs (11).

L'injection d'un nombre plus élevé de CSSP est associée à une plus grande probabilité d'une prise de greffe rapide après une chimiothérapie à doses élevées (11).

Précautions

Les études animales précliniques ont indiqué une augmentation du risque de réactions généralisées du type allergique (incidence et gravité plus élevées) quand le STG est administré par voie I.V. Ainsi, tous les patients doivent recevoir à titre prophylactique des antihistaminiques anti-H₁ et anti-H₂, ainsi qu'un bronchodilatateur pour prévenir ou limiter la possibilité de réactions généralisées du type allergique (anaphylactoïdes).

En résumé, lors des essais cliniques, sur 687 patients traités par STG à raison de < 30 mcg/kg/jour (y compris 349 patients recevant 20 mcg/kg/jour) seulement 5 % des patients ont développé des réactions généralisées du type allergique. Dix patients sur 37 recevant du STG à raison de 30 à 100 mcg/kg/jour ont développé des réactions généralisées du type allergique. Dans les études sur les CSSP dans lesquelles les patients ont reçu la prémédication et qui excluaient les patients présentant des antécédents de troubles allergiques sévères, l'incidence de ce problème était de 3 %. Chez 3 de ces 16 patients, ces réactions étaient limitées à des symptômes cutanés (urticaire). Les autres manifestations étaient caractérisées par des symptômes cutanés (urticaire, prurit) et respiratoires (dyspnée, voix rauque, sensation de constriction du pharynx). L'œdème de Quincke et des symptômes cardiovasculaires (tachycardie, hypotension) ont également été observés. Chez deux patients, ces réactions sont survenues à l'occasion de la première exposition au produit mais la plupart survenaient dans les 12 heures suivant l'administration. Les symptômes ont disparu après l'administration d'autres antihistami-

niques ou de corticostéroïdes. Dans des cas exceptionnels, des bronchodilatateurs et de l'épinéphrine ont été utilisés pour traiter ces réactions. On note que les symptômes peuvent réapparaître chez les patients quand ils sont exposés à nouveau au produit, mais pas forcément avec la dose suivante. En cas de réactions sévères, la réexposition reste déconseillée. Malheureusement, on ignore si les patients ayant des antécédents d'anaphylaxie, d'asthme, d'urticaire récurrente et d'oedème de Quincke présentent un plus grand risque de réactions associées au STG (11).

Utilisation concomitante avec la chimio-radiothérapie

En raison de la sensibilité possible des cellules myéloïdes à division rapide à la chimio-radiothérapie cytotoxique, il est déconseillé d'utiliser le STG pour la période allant de 24 heures avant l'administration de chimio-radiothérapie jusqu'à 24 heures après (11).

Potentiel de facteur de croissance

Quand on utilise le STG avec le G-CSF pour mobiliser les CSSP, il est possible qu'on prélève des cellules tumorales dans le produit d'aphérèse. Jusqu'à présent, on n'a pas bien étudié l'effet de la réinjection des cellules tumorales dans l'organisme et les données actuellement

disponibles restent non concluantes. L'étude de phase III n'a pas permis de trouver de différence dans l'incidence de contamination par le cancer du sein dans les produits d'aphérèse de patientes dont les CSSP avaient été mobilisées avec STG plus G-CSF (3 des patientes) par comparaison avec les patientes dont les CSSP avaient été mobilisées avec G-CSF seul (5 % des patientes) (4).

Personnes âgées

Seulement neuf cancéreux âgés de 65 ans et plus ont été traités par le STG lors d'essais cliniques et on a pas observé d'augmentation apparente de l'incidence ni de gravité des manifestations adverses chez cette clientèle qui avait reçu des agents de prémédication (11).

Réactions indésirables

Le STG est généralement bien toléré. Lors des essais cliniques, plus de 500 patients ont reçu du STG (5 à 30 mcg/kg/jour) en association avec du G-CSF (5 à 12 mcg/kg/jour) pour la mobilisation des CSSP. Dans ce contexte, le STG a été administré en association avec une prémédication comprenant des antihistaminiques (H₁ et H₂) ainsi qu'un bronchodilatateur. Les manifestations indésirables les plus fréquemment signalées chez ces patients ont été les suivantes (Tableau II) :

Tableau II : Événements indésirables de l'ancestim (STG) associé au G-CSF lors d'essais cliniques chez plus de 500 patients (11).

% des patients présentant des réactions	
Manifestation	Ancestim (STG) + G-CSF
Réactions au site d'injection	81
érythème	56
prurit	23
urticaire	15
Symptômes musculo-squelettiques	48
Réactions cutanées à distance	19
Symptômes respiratoires	27
Réactions généralisées du type allergique	3
pleurésie, péricardite, fuite capillaire	0

Tableau III : Fréquence des manifestations adverses dans les essais cliniques (3, 11)

% des patientes présentant des réactions		
Manifestation	Ancestim (STG) + G-CSF (n = 100)	G-CSF seul (n = 104)
Réactions au site d'injection	92	10
Paresthésie	29	35
Symptômes respiratoires	28	16
Réactions cutanées à distance	21	7
Nausées	16	23
Céphalées	13	23
Étourdissement	12	6
Tachycardie	8	0

Par comparaison, dans l'essai contrôlé avec répartition aléatoire de phase III sur STG plus G-CSF chez des patientes atteintes de cancer du sein (n = 204), les manifestations indésirables suivantes ont été signalées pendant la phase de mobilisation de l'étude (avec STG 20 mcg/kg/jour plus G-CSF 10 mcg/kg/jour versus G-CSF seul 10 mcg/kg/jour), survenant avec une différence d'au moins 5 % entre les deux groupes de traitement (Tableau III).

Dans cet essai clinique de phase III, on n'a pas signalé de réactions adverses sévères ou fatales pouvant être attribuées au STG. On a signalé trois cas de réactions généralisées de type allergique chez des patientes qui ont reçu STG plus G-CSF pour la mobilisation des CSSP. Ces réactions sont apparues dans les 4 à 12 heures suivant l'injection; aucune n'a été observée après la première dose de STG. Une patiente qui ne respectait pas le traitement avec les antihistaminiques a développé une toux, une dyspnée, une voix rauque et une sensation de constriction du pharynx. Une autre a développé une urticaire généralisée et la troisième a présenté une réaction multisymptomatique, avec un oedème de Quincke, de la dyspnée, des vomissements et de la fièvre. Les symptômes sont disparus après traitement avec des stéroïdes ou des doses supplémentaires d'antihistaminiques. On n'a pas déterminé la dose maximale tolérée de STG quand il est administré en association avec des agents de prémédication. Cependant, l'incidence de réactions généralisées du type allergique semble être proportionnelle à la dose (3,11).

Récemment, un rapport de réaction allergique sévère de niveau IV liée à l'utilisation de STG a été signalé dans un protocole d'étude internationale portant sur l'aplasie médullaire. Il s'agissait d'un patient ayant récemment reçu un diagnostic d'aplasie médullaire et recevant 50 mcg/kg de STG 3 fois par semaine. Les investigateurs ont pensé que la réaction avait été déclenchée par l'injection accidentelle du produit dans une veinule sous-cutanée. L'administration de STG I.V. est donc absolument contre-indiquée. Cette contre-indication s'appuie sur des études avec administration répétée de STG réalisées chez d'autres primates. Ces études ont permis d'observer des réactions anaphylactoides sévères quand le STG était administré en injection I.V. rapide. Le STG n'a jamais été administré par voie I.V. de façon intentionnelle (11).

Interactions médicamenteuses

Aux doses étudiées, le STG n'altère pas la cinétique du G-CSF alors que ce dernier altère celle du STG. On ignore si le STG entraîne des interactions avec d'autres médicaments. Le potentiel d'interactions avec des médi-

caments, comme les agents de contraste utilisés en radiologie qui peuvent potentialiser la libération d'histamine ou d'autres médiateurs des mastocytes, est inconnu (11).

Tableau IV : Posologie et administration (4,5,11,12)

Prémédication

12 à 24 h avant la première injection d'ancestim (Stemgen^{MD}) :

- Administrer un anti-H₁ [diphénhydramine (Benadryl[®]) 50 mg PO aux 6 h ou cétirizine (Reactine[®]) 10 mg PO une fois par jour].
- Administrer un anti-H₂ [ranitidine (Zantac^{MD}) 150 mg PO aux 12 h ou 300 mg PO die].
- Programmer les doses suivantes de façon à ce qu'une dose soit administrée 60 à 90 minutes avant chaque injection d'ancestim.
- Donner des anti-H₁ et H₂ ad 48 h après la dernière injection d'ancestim.
- Donner Salbutamol (Ventolin^{MD}) en aérosol, 2 bouffées, 30 à 60 minutes avant chaque injection d'ancestim (Stemgen[®])

Ancestim (Stemgen[®]) 20 mcg/kg/j en injection s.c.

(on ne doit pas administrer par voie I.V. ou par perfusion s.c. continue) doit être administré par du personnel médical compétent dans un milieu où l'équipement de réanimation et/ou les médicaments requis sont disponibles.

+ G-CSF (Neupogen^{MD}) 10 mcg/kg/j en injection s.c.

- On ne doit pas administrer ancestim sans G-CSF.
- Toutefois l'ancestim et le G-CSF doivent être administrés en injections séparées à des points d'injection différents.

Régimes de mobilisation avec utilisation unique des cytokines :

- L'administration quotidienne d'ancestim + G-CSF avec les aphérèses à partir du 5^e jour s'est révélée sûre et efficace.
- Surveiller la numération leucocytaire après 4 jours de traitement par ancestim + G-CSF.
- Diminuer la dose de G-CSF si la leucocytose > 100 x 10⁹ /L.

Régimes de mobilisation basés sur la chimiothérapie et les cytokines :

- L'administration quotidienne d'ancestim + G-CSF doit être instaurée 24 h après l'administration d'une chimiothérapie cytotoxique.
- Débuter l'aphérèse lorsque la numération des leucocytes s'élève à 4 x 10⁹/L après l'atteinte du seuil minimum (nadir) provoqué par la chimiothérapie (habituellement entre les jours 9 à 18).

Tableau V : Fiche descriptive

Description du produit	<ul style="list-style-type: none">• poudre lyophilisée, sans agent de conservation, qui doit être reconstituée et administrée en s.c.• fiole monodose contenant 1 875 mcg de STG• reconstituer avec 1,2 mL d'eau stérile pour injection et donnent ainsi des concentrations de STG de 1,5 mg/mL ou 1 500 mcg de STG avec un volume prélevable de 1 mL. La stabilité de la fiole reconstituée est de 24 heures à une température de 2 à 8° C. Cependant, il est recommandé de l'administrer immédiatement après sa reconstitution.
Entreposage	<ul style="list-style-type: none">• Poudre stérile à conserver au réfrigérateur entre 2 et 8° C• Ne pas congeler
Précautions pour la manipulation	<ul style="list-style-type: none">• S'assurer que la température soit contrôlée durant le transport• Toute fiole de STG laissée à la température ambiante pendant plus de 72 heures doit être jetée.
Prix	<ul style="list-style-type: none">• 1 boîte contenant 3 fioles de STG + 3 fioles d'eau stérile = 1 200,00 \$

Impact clinique de l'utilisation de l'ancestim en association avec le G-CSF

Facteurs influençant le nombre de cellules CD34+ recueillies

Plusieurs études ont dégagé les paramètres qui peuvent être associés à une mobilisation insuffisante des CSSP, notamment (13,14,15,16) :

- une remontée lente des monocytes et des plaquettes lors de la cueillette des CSSP;
- un piètre statut fonctionnel;
- l'utilisation de < 4 g/m² de cyclophosphamide pour la mobilisation;
- des antécédents de radiothérapie extensive;
- avoir reçu ≥ 6 cycles de chimiothérapie avant la mobilisation des CSSP;
- une chimiothérapie cytotoxique dans les deux mois précédant la mobilisation des CSSP;
- l'âge (les jeunes patients obtiennent de meilleurs résultats);
- un envahissement de la moelle osseuse.

Il est difficile de mobiliser les CSSP chez les patients qui ont déjà reçu une chimiothérapie selon le protocole MOPP ou DEXA-BEAM, ou encore, une chimiothérapie avec melphalan. Des retards significatifs de la remontée plaquettaire ont été observés chez ces patients après un traitement à dose élevée (17,18,19) .

Chez les patients atteints d'un lymphome non hodgkien (LNH) de degré intermédiaire qui ont reçu des facteurs de croissance hématopoïétique comme seule stratégie de mobilisation, le traitement antérieur au moyen d'agents chimiothérapeutiques toxiques pour les cellules souches (cytarabine ≥ 7,5 g, melphalan, moutarde azotée, nitrosourées, procarbazine) permet de prévoir la cueillette d'un nombre statistiquement inférieur de cellules CD34+ à la suite de leucaphérèses répétées. Cette définition d'une chimiothérapie toxique pour les cellules souches permet également de prédire un retard de la remontée plaquettaire à 20 000/μL et plus comparativement aux patients qui n'ont pas été traités de cette façon (20).

Un essai prospectif avec répartition aléatoire a été effectué par Stiff et coll. sur 102 patients atteints de lymphomes qui avaient été fortement prétraités. Cet essai comparait l'aptitude à recueillir une dose optimale de 5 x 10⁶ cellules CD34+/kg à l'aide de STG (20 μg/kg/jour) en association avec du G-CSF (10 μg/kg/jour) comparativement à G-CSF seul. Après cinq jours d'aphérèse, 44 % des patients du groupe sous traitement associatif ont atteint l'objectif de cellules CD34+, contre 17 % dans le groupe sous G-CSF seul (p = 0,02). De plus, 26 % des sujets du groupe traité par G-CSF seul, contre 16 % du groupe sous traitement associatif, n'ont pas atteint le seuil minimum défini de 1 x 10⁶ cellules CD34+/kg. Dans cette population de patients à haut risque de mobilisation insuffisante, le rendement total médian des cellules CD34+ pour les patients sous STG + G-CSF a été de 3,6 x 10⁶ cellules CD34+/kg, contre 2,4 x 10⁶ cellules CD34+/kg dans le groupe sous G-CSF seulement (p = 0,041) (4).

Les patients présentant les critères ci-dessus ont besoin d'un plus grand nombre de cellules CD34+ et d'une meilleure probabilité d'atteindre les rendements cibles optimaux. Non seulement le STG et le G-CSF font-ils augmenter le nombre de cellules CD34+ dans le sang, mais ils font également augmenter la proportion de patients chez qui il est possible de procéder à une récolte optimale de CSSP (3,5,6,10,12,21).

Facteurs de prévisibilité du rétablissement hématopoïétique

Une analyse chez 375 patients ayant reçu une greffe de cellules souches de sang autologue a révélé que la

dose de cellules souches CD34⁺ est un facteur de prévisibilité du taux de rétablissement hématopoïétique (22).

En revanche, d'autres variables, notamment le diagnostic, le régime préparatoire et les complications entourant la greffe, de même que certains médicaments, semblent modifier l'effet de la dose de cellules souches CD34⁺ sur le rétablissement hématopoïétique (15,21,22).

Plusieurs groupes ont étudié les facteurs pouvant influencer la prise de greffe après une greffe autologue. Récemment, les variables qui avaient un effet à long terme sur la fonction hématopoïétique après la greffe ont fait l'objet d'une analyse (23). Kiss et coll. ont montré que la dose de CD34⁺ exerce également une influence sur la prise de greffe tardive de CSSP autologue, comme en fait foi la présence de numérations plus élevées de cellules sanguines périphériques chez les patients qui reçoivent beaucoup de cellules CD34⁺ (23).

Les données tirées de l'étude d'Amigo et coll. indiquent que les nombres de CFU-GM et de cellules CD34⁺ perfusées sont les plus importants facteurs pour le maintien d'une hématopoïèse adéquate à long terme après la greffe autologue (24).

Le STG et le G-CSF accroissent le nombre médian total de cellules CD34⁺ par rapport au G-CSF seul (3,5,10,12). Cela entraîne une augmentation de la proportion de patients qui reçoivent l'objectif optimal de CD34⁺ et qui parviennent ainsi à un rétablissement hématopoïétique rapide, soutenu et fiable.

Dans les données publiées par Shpall, les paramètres principaux étaient la proportion plus grande de patients aptes à atteindre le nombre optimal de cellules CD34⁺ (> 5 x 10⁶ cellules CD4⁺/kg) avec moins d'aphérèses grâce à STG et G-CSF (5). Cette observation rejoint les conclusions d'une étude clinique européenne sur le myélome multiple (MM) (12). Dans cette étude, un plus grand nombre de patients ont atteint le nombre optimal de cellules CD34⁺ au moyen d'une seule apherèse.

Dose optimale de CD34⁺ à utiliser pour la greffe de CSSP?

Il est possible de mesurer et compter les CSSP dans le produit de l'aphérèse à l'aide de la cytométrie de flux. Le nombre de cellules CD34⁺ recueillies est en forte corrélation avec le temps de remontée des granulocytes et des plaquettes.

Ainsi, dans l'étude de Weaver et coll., on a observé qu'à mesure que la dose de cellules CD34⁺ augmentait pour passer de 2,5 à 5 x 10⁶/kg, le nombre de jours requis pour obtenir une numération absolue des neutrophiles de 500 cellules/ μ l diminuait significativement (21).

Dans cette étude, le nombre de jours requis pour atteindre l'autonomie par rapport aux transfusions plaquettaires a également chuté à mesure que la dose des cellules souches CD34⁺ augmentait jusqu'à 5 x 10⁶/kg. Weaver a conclu que pour améliorer le taux de rétablissement hématopoïétique et pour obtenir un pourcentage supérieur de patients chez qui la prise de greffe est rapide, une dose de cellules souches CD34⁺ de $\geq 5 \times 10^6$ /kg est nécessaire (21). Glaspy a démontré qu'à mesure que la dose de cellules CD34⁺ augmente, le nombre de jours pour atteindre la remontée des neutrophiles et des plaquettes diminue significativement (3).

En fait, plusieurs seuils de doses de cellules souches sanguines qui affectent le taux de rétablissement hématopoïétique et les besoins en transfusion sont désormais bien établis.

Au cours de l'étude de Pecora et coll., le nombre de jours pour atteindre un rétablissement des neutrophiles et des plaquettes a été plus grand chez les patients qui avaient reçu une dose totale de cellules souches sanguines CD34⁺ $\leq 2,5$ vs $\geq 2,5$, ≤ 5 vs ≥ 5 et ≤ 10 vs $\geq 10 \times 10^6$ /kg (22). Le nombre de jours nécessaires pour le rétablissement des neutrophiles et des plaquettes a été semblable chez les patients qui avaient reçu une dose totale de cellules CD34⁺ de 10 ou > 10⁶/kg. Ces données laissent croire qu'un minimum de 7 jours pour atteindre une numération des neutrophiles de 500 cellules/ μ l et de 12 jours pour obtenir 50 000 plaquettes/ μ l sera observé après une chimiothérapie à forte dose, peu importe la dose de cellules souches sanguines. On a également démontré que certaines maladies comme la leucémie myéloïde aiguë (LMA) et le myélome multiple (MM) peuvent être associés à une prise plus lente de la greffe, même si les doses de cellules CD34⁺ sont comparables à celles que l'on administre à des patients atteints d'autres maladies comme le lymphome et le cancer du sein (18).

Lorsque le STG est utilisé en association avec le G-CSF, le rendement des cellules CD34⁺ est accru et une proportion plus grande de patients receveurs de greffe obtiennent un rétablissement hématopoïétique avec des doses de cellules souche $\geq 5 \times 10^6$ cellules CD34⁺/kg (3,5,10). Cela assure une prise rapide de la greffe de neutrophiles et de plaquettes, même dans le cas de maladies où la prise de greffe est parfois plus lente. Donc :

- La dose minimale de cellules souches requises pour obtenir une prise de greffe est encore indéterminée.
- La dose optimale de cellules souches apte à assurer une prise de greffe rapide est d'environ $\geq 5 \times 10^6$ cellules CD34⁺/kg.

Stratégies chez les patients avec mobilisation difficile.

Ces stratégies incluent le prélèvement de moelle osseuse, le recours à de secondes mobilisation et l'administration de doses croissantes de G-CSF(4). Une solution de rechange à la récolte d'un nombre supérieur de cellules est l'établissement d'un régime de mobilisation qui rehaussera le nombre de cellules CD34⁺ recueillies lors de chaque aphérèse. Si cette stratégie risque de faire augmenter les coûts associés à la phase de mobilisation, elle comporte cependant des avantages cliniques et des économies pouvant être réalisées si l'on mobilise un plus grand nombre de cellules. Par exemple, en faisant augmenter la proportion de patients qui reçoivent une greffe optimale, on réduira le nombre d'échecs à la greffe.

Stiff et coll. ont procédé à un essai prospectif avec répartition aléatoire qui visait à comparer l'aptitude à recueillir une dose optimale de cellules de 5×10^6 cellules CD34⁺/kg au moyen de STG (20 µg/kg/jour) en association avec du G-CSF (10 µg/kg/jour) par rapport à du G-CSF seul chez 102 patients atteints de lymphome hodgkinien et de lymphome non hodgkinien fortement prétraités. Après cinq jours d'aphérèses, 44 % des patients du groupe sous traitement associatif ont atteint la dose visée de CD34⁺, contre 17 % dans le groupe sous G-CSF seul. De plus, 26 % du groupe G-CSF seul, contre 16 % du groupe associatif, n'ont pas atteint le seuil minimum de 1×10^6 cellules CD34⁺/kg. Le rendement médian total des cellules CD34⁺ pour les patients sous STG et G-CSF a été de $3,6 \times 10^6$ cellules CD34⁺/kg contre $2,4 \times 10^6$ cellules CD34⁺/kg dans le groupe G-CSF seul (4).

Groupes de patients qui ont plus de mal à mobiliser

Les patients atteints de MM ont plus de mal à mobiliser les cellules CD34⁺ que les patients qui ont été fortement prétraités, ce qui ralentit la prise de la greffe plaquettaire (18).

Une analyse rétrospective regroupant 312 patients qui ont reçu une greffe de CSSP autologue a révélé que la perfusion d'une dose de cellules CD34⁺ inférieure à $2,5 \times 10^6$ /kg était associée à un retard de la prise de greffe, de même qu'à une prolongation du temps d'hospitalisation, à l'utilisation plus grande de médicaments et de produits sanguins (22).

Les patients atteints de LNH ou de LMA (leucémie myéloïde aiguë) nécessitaient parfois des doses de cellules CD34⁺ encore plus élevées ($7,5 \times 10^6$ /kg et $5,0 \times 10^6$ /kg respectivement) pour améliorer la prise de greffe et abrégé la durée de l'hospitalisation (25).

Plusieurs études portant sur divers types de tumeurs et une chimiothérapie antérieure modérée à forte ont montré que le nombre total médian de cellules CD34⁺ recueillies avec STG et G-CSF était substantiellement plus grand qu'avec G-CSF seul (3,5,10,12).

Quel est le régime de mobilisation optimal?

L'efficacité de la mobilisation des CSSP peut être variable selon la maladie sous-jacente, l'ampleur de la chimiothérapie et/ou de la radiothérapie antérieures et du régime de mobilisation utilisé.

Dans l'étude avec répartition aléatoire de Shpall, on a comparé le nombre de leucaphérèses requises pour obtenir un rendement cible optimal de 5×10^6 CSSP CD34⁺/kg, à l'aide de STG 20 µg/kg/j en association avec G-CSF 10 µg/kg/j ou à l'aide de G-CSF seul chez 203 patientes atteintes d'un cancer du sein (5).

L'association de STG et G-CSF pour la mobilisation des CSSP a donné lieu à des réductions significatives du nombre de leucaphérèses requises pour atteindre le rendement optimal de cellules CD34⁺ en vue d'une greffe réussie chez des patientes atteintes d'un cancer du sein. Les réductions des leucaphérèses ont été rendues possibles parce que les patientes traitées au moyen de STG plus G-CSF présentaient des rendements plus élevés de cellules CD34⁺ à chaque jour de leucaphérèse, de telle sorte que la proportion cumulative de patientes atteignant l'objectif visé de cellules CD34⁺ au cours de la période de cinq jours de collecte était plus grande dans ce groupe pour les deux séries de données. Les patientes du groupe STG plus G-CSF avaient également des rendements de cellules CD34⁺ plus soutenus d'une leucaphérèse à l'autre. Les données relatives aux cellules CD34⁺ ont suggéré que les patientes qui avaient besoin de plus de deux leucaphérèses bénéficiaient davantage du recours au STG plus G-CSF (5).

Les résultats globaux de l'étude de Shpall ont révélé une hausse d'environ 20 % du nombre de patientes qui ont atteint l'objectif optimal de 5×10^6 cellules CD34⁺/kg avec cinq leucaphérèses pour le groupe STG plus G-CSF que dans le groupe G-CSF seul. Par contre, on se rend également compte que pour les patientes qui n'ont pas atteint l'objectif optimal, celles qui faisaient partie du groupe STG plus G-CSF ont quand même obtenu un rendement de cellules CD34⁺ plus élevé que celles du groupe sous G-CSF seul, c'est-à-dire que des rendements médians de cellules CD34⁺ étaient plus élevés à chaque jour de leucaphérèse pour le groupe sous STG plus G-CSF (5).

Étant donné que les centres de greffe de CSSP optent de plus en plus pour la leucaphérèse pour obtenir un

nombre optimal de cellules CD34⁺, l'association de STG et de G-CSF offrira l'avantage additionnel par rapport à l'utilisation de G-CSF seul, d'une mobilisation soutenue au-delà de cinq jours de leucaphérèse, c'est-à-dire qu'il devient plus facile de procéder à des leucaphérèses quotidiennes, ce qui réduit la nécessité de procéder à une deuxième étape de mobilisation ou de prélever de la moelle osseuse en réserve (11).

Facon et coll. ont pour leur part conçu un essai avec répartition aléatoire afin de déterminer si l'ajout de STG et G-CSF à la chimiothérapie pouvait réduire également le nombre de leucaphérèses requises pour obtenir le même rendement de 5×10^6 cellules CD34⁺/kg (12). Dans cette étude ils ont assigné 102 patients atteints de MM devant recevoir une chimiothérapie de mobilisation avec cyclophosphamide (4 g/m^2) soit à STG ($20 \text{ } \mu\text{g/kg/j}$) plus G-CSF ou à G-CSF seul ($5 \text{ } \mu\text{g/kg/j}$) administrés quotidiennement jusqu'à la fin des leucaphérèses (12).

Ils ont noté une différence significative entre les groupes traités quant au nombre de leucaphérèses requises pour recueillir 5×10^6 CD34⁺/kg. Les patients traités au moyen de STG plus G-CSF présentaient une chance trois fois plus grande d'atteindre 5×10^6 CD34⁺/kg avec une seule leucaphérèse comparative-ment aux patients ne recevant que le G-CSF. Le rendement médian des cellules CD34⁺ a été plus élevé dans le groupe STG lors de la première leucaphérèse ($11,3$ contre $4,0 \times 10^6/\text{kg}$) et toutes les leucaphérèses ($12,4$ contre $8,2 \times 10^6/\text{kg}$) (12).

Chez les patients ayant reçu un régime de mobilisation leur permettant d'atteindre un rendement optimal de cellules CD34⁺, le temps de prise de greffe a été semblable dans les deux groupes. Ainsi, les cellules mobilisées au moyen de STG et G-CSF ont été considérées efficaces et sûres pour l'obtention d'une prise de greffe rapide (12).

L'ajout de STG au G-CSF après la chimiothérapie pour la mobilisation des CSSP a donné lieu à un accroissement significatif du rendement des cellules CD34⁺ et à une réduction concomitante du nombre de leucaphérèses requises pour recueillir un seuil optimal de 5×10^6 CD34⁺/kg (12). L'association de cytokines à la chimiothérapie constitue donc le régime de mobilisation de choix lorsqu'il est comparé au régime avec cytokines seuls.

Récemment, Keeney et coll., ont observé chez 20 patients atteints de MM chez qui on avait mobilisé à l'aide de cyclophosphamide, ($2,5 \text{ mg/m}^2$) suivi de STG ($20 \text{ } \mu\text{g/kg/j}$) et G-CSF ($10 \text{ } \mu\text{g/kg/j}$) pendant 11 jours, que l'on obtenait 5×10^6 CD34⁺/kg pour tous les patients et en une seule aphérèse au jour 11. Ils ont conclu que le

jour optimal pour obtenir le nombre voulu de CD34⁺ en une seule aphérèse était le jour 11 (26).

Analyse économique

Le STG peut produire, malgré son coût, un impact économique favorable lorsqu'il est associé au G-CSF, et ce, de plusieurs façons qui ont toutes un lien direct avec l'aptitude de STG à faire augmenter le nombre de cellules souches. Cette augmentation des CSSP circulantes qui est reliée à la dose procure les avantages cliniques suivants :

1. Réduction des chirurgies pour prélèvement de moelle osseuse et/ou réduction des interventions de mobilisations à répéter en cas d'échec.

Actuellement 20 à 30 % des patients sont de mauvais candidats à la greffe en raison d'une récolte insuffisante de cellules souches. Ceci fait en sorte que de nombreux patients auront besoin d'un prélèvement de moelle osseuse de réserve et/ou d'une autre intervention de mobilisation des cellules souches, ce qui accroît les coûts de la greffe (27,28). Puisque le STG augmente la proportion de patients qui atteignent l'objectif de cellules souches visé, il permet de réduire le nombre de prélèvements de moelle osseuse et/ou de remobilisation des cellules souches, ce qui permet d'économiser temps et ressources au bloc opératoire (27,28).

2. Réduction potentielle de la durée de séjour et de l'utilisation des ressources liées aux soins d'appoint.

Le STG pourrait abrégé la prise de greffe, ce qui réduirait les coûts associés aux soins à prodiguer après la greffe (ex. : transfusions de plaquettes et de culots globulaires, antibiothérapie, etc.) (3,21,22).

3. Réduction des aphérèses et du traitement des cellules qui y est associé.

Le STG associé au G-CSF permet de réaliser des économies en réduisant le nombre d'aphérèses et les étapes de traitement et de cryopréservation des cellules (3,5,10,12). Selon ces études, on évite une ou deux aphérèses selon le type de tumeur et les antécédents de chimiothérapie antérieure. Une étude canadienne a estimé à près de 1 200 \$ le coût d'une aphérèse, ce qui inclut, en moyenne, les coûts d'entreposage et de traitement (29).

4. Réduction des perturbations d'horaires des aphérèses.

L'utilisation de STG diminuera le nombre de séances d'aphérèses en rendant la mobilisation des CSSP plus

prévisible. Une meilleure prévisibilité devrait éventuellement se traduire par un meilleur rendement étant donné qu'un plus grand nombre de sujets pourront être traités avec les mêmes ressources (11).

Ainsi, l'association de STG et de G-CSF optimise la mobilisation initiale des CSSP et procure des avantages cliniques, des avantages sur la qualité de vie et des avantages économiques lorsqu'il est question d'aphérèses.

Références

- Martin FH, Suggs SV, Langley KE et coll. Primary structure and functional expression of rat and human stem cell factor DNAs. *Cell*. 1990; 63:203-211.
- Broudy VC. Stem cell factor and hematopoiesis. *Blood*. 1997; 90:1345-1364.
- Glaspy JA, Shpall EJ, LeMaistre CF et coll. Peripheral blood progenitor cell mobilization using stem cell factor in combination with Filgrastim in breast cancer patients. *Blood*. 1997; 90:2939-2951.
- Stiff P, Gingrich R, Luger S et coll. Improved collection using STEMGEN (stem cell factor, SCF) and Filgrastim (G-CSF) compared to G-CSF alone in heavily pretreated lymphoma (NHL) and Hodgkin's (HD) patients (pts). *Blood*. 1997; 90:591. Abstract.
- Shpall EJ, Wheeler CA, Turner SA et coll. A randomized phase 3 study of peripheral blood progenitor cell mobilization with stem cell factor and Filgrastim in high-risk breast cancer patients. *Blood*. 1999; 93(8):2491-2501.
- Tricot G, Jagannath S, Desikan KR et coll. Superior mobilization of peripheral blood progenitor cells (PBPC) with r-metHuSCF (SCF) and r-metHuG (filgrastim) in heavily pretreated multiple myeloma (MM) patients. *Blood*. 1996; 88:388. Abstract.
- Basser RL, To LB, Begley CG et coll. Rapid hematopoietic recovery after multicycle high-dose chemotherapy: enhancement of Filgrastim-induced progenitor-cell mobilization by recombinant human stem-cell factor. *J Clin Oncol*. 1998; 16:1899-1908.
- Moskowitz C, Stiff P, Gordon M et coll. Recombinant methionyl human stem cell factor and Filgrastim for peripheral blood progenitor cell mobilization and transplantation in non-hodgkin's lymphoma patients-results of a phase I/II trial. *Blood*. 1997; 89:3136-3147.
- Harousseau JL, Facon T, Maloisse F et coll. Stem cell factor in combination with Filgrastim following chemotherapy improves peripheral blood progenitor cell mobilization. *Br J Haematol*. 1998; 102:152. Abstract.
- Weaver A, Chang J, Wrigley E et coll. Randomized comparison of progenitor-cell mobilization using chemotherapy, stem-cell factor, and Filgrastim or chemotherapy plus Filgrastim alone in patients with ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 1998; 16:2601-2612.
- Amgen. Monographie du Stemgen (ancestim) 2000.
- Facon T, Harousseau JL, Maloisse F et coll. Stemgen in combination with Neupogen after chemotherapy improves peripheral blood progenitor cell yield and reduces apheresis requirements in multiple myeloma patients: a randomized controlled trial. *Blood*. 1999; 94:1218-1225.
- Haas R, Mohle, Fruhauf S et coll. Patient Characteristics Associated With Successful Mobilizing and Autografting of Peripheral Blood Progenitor Cells in Malignant Lymphoma. *Blood* 1994; 83:3787-3795.
- Kotasek D, Shepherd KM, Sage RE et coll. Factors affecting blood stem cell collections following high-dose cyclophosphamide mobilization in lymphoma, myeloma and solid tumors. *Bone Marrow Transplantation* 1992; 9:11-16.
- Bensinger W, Applebaum F, Rowley S et coll. Factors That Influence Collection and Engraftment of Autologous Peripheral-Blood Stem Cells. *J Clin Oncol* 1995; 13:2547-2555.
- Schneider J, Crown J, Wasserheit C et coll. Factors affecting the mobilization of primitive and committed hematopoietic progenitors into the peripheral blood of cancer patients. *Bone Marrow Transplantation* 1994; 14:877-885.
- Dregger P, Kloss M, Petersen B et coll. Autologous Progenitor Cell Transplantation : Prior Exposure to Stem Cell-Toxic Drugs Determines Yield and Engraftment of Peripheral Blood Progenitor Cell But Not of Bone Marrow Grafts. *Blood* 1995; 86:3970-3976.
- Tricot G, Jagannath S, Vesole D et coll. Peripheral Blood Stem Cell Transplants for Multiple Myeloma : Identification of Favorable Variables for Rapid Engraftment in 225 Patients. *Blood* 1995; 85:588-596.
- Olivieri A, Offidani M, Ciniero L et coll. Optimization of the yield of PBSC for autotransplantation mobilized by high-dose chemotherapy and G-CSF : proposal for a mathematical model. *Bone Marrow Transplantation* 1994; 14:273-279.
- Moskowitz CH, Glassman JR, Wuest D et coll. Factors Affecting Mobilization of Peripheral Blood Progenitor Cells in Patients with Lymphoma. *Clinical Cancer Research* 1998; 4:311-316.
- Weaver CH, Hazelton B, Birch R et coll. An Analysis of Engraftment Kinetics as a Function of the CD34 Content of Peripheral Blood Progenitor Cell Collections in 692 Patients After the Administration of Myeloablative Chemotherapy. *Blood* 1995; 86(10):3961-3969
- Pecora AL, Preti RA, Gleim GW et coll. *J Clin Oncol* 1998; 16:2093-2104.
- Kiss JE, Rybka WB, Winkelstein A, et al. Relationship of CD34+ cell dose to early and late hematopoiesis following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone marrow transplant* 1997;19(4):303-310.
- Amigo ML, del Canizo MC, Caballero MD et al. Factors that influence long-term hematopoietic function following autologous stem cell transplantation. *Bone marrow transplant* 1999; 24(3):289-293.
- Tucker SJ, Yale C, Venkataraman K et coll. Autologous Peripheral Stem Cell Transplantation (PSCT) : CD34+ Stem Cell Dose, Engraftment, and Clinical Effectiveness. *Pro ASCO* 1999; 18:A186.
- Keeney M, Stewart AK, Foley R et coll. Optimum Timing of Apheresis Following rHuGCSF and rmetHuSCF in Multiple Myeloma : A Temporal Analysis of CD34 Absolute Counts and Subsets. *ASH* 1999; 2477.
- Brugger W, Bross KJ, Glatt M, et al. Mobilization of tumor cells and hematopoietic progenitor cells into peripheral blood of patients with solid tumors. *Blood* 1994; 83(3) : 636-640.
- Brenner MK, Rill DR, Moen RC, et al. Gene-marking to trace origin of relapse after autologous bone-marrow transplantation. *Lancet* 1993; 341(8837) :85-86.
- Deisseroth AB, Zu Z, Claxton D, et al. Genetic marking shows that Ph+ cells present in autologous transplants of chronic myelogenous leukemia (CML) contribute to relapse after autologous bone marrow in CML. *Blood* 1994; 83(10) :3068-3076.

Ancestim: better efficiency, less apheresis

Ancestim, marketed by Amgen under the name of STEMGEN®, is an homologue of human endogenous stem cell growth factor produced by the recombinant DNA technology. Ancestim is marketed in Canada, Australia and New Zealand since October 1999 and is appropriate in combination with G-CSF to increase the number of peripheral blood stem cells that will be used during transplant. Ancestim is on the formulary of the RAMQ (Régie de l'assurance-maladie du Québec) since January 2000 but it has to be administered by qualified medical staff where required life support equipment and/or medications are available.

Modernisation du système de distribution : une expérience complexe mais positive (première partie)

France Boulet, M.Sc., M.B.A.
Chef du département de pharmacie, Centre hospitalier Angrignon

Résumé

L'article qui suit est le résumé d'un cours-projet élaboré dans le cadre du programme de M.B.A. à l'école des Hautes Études Commerciales. Par conséquent, le cheminement suivi dans le processus de modernisation du système de distribution des médicaments en est un structuré qui cherchait à mettre en relief les solutions de rechange d'un modèle optimal à préconiser.

Le pavillon Verdun du Centre hospitalier Angrignon (CHA), avec l'arrivée d'un nouveau chef de département de pharmacie, doit donc reprendre le temps perdu en rationalisant l'utilisation de ses ressources afin de permettre le développement de soins pharmaceutiques à l'intérieur de l'organisation. Dès lors, nous avons procédé à des visites d'établissements similaires, nous avons évalué notre rendement en ce qui concerne la distribution des médicaments et nous avons considéré la pertinence d'une automatisation de certains processus.

Les résultats sont probants. La réingénierie de nos processus nous a permis de libérer deux pharmaciens pour effectuer des tâches clinico-administratives. Le CHA a aussi fait l'acquisition d'un ATC-Profile^{MD}, puis les soins pharmaceutiques ont fait leur entrée au sein de l'organisation. Bref, trois années de changements majeurs, de réorganisations, de partenariat...une expérience complexe mais positive.

Introduction

Juin 1997 marque mon arrivée à titre de nouveau chef du département de pharmacie au Centre hospitalier Angrignon (CHA), un établissement de 600 lits qui a vu le jour le 1^{er} avril 1996, fruit d'une fusion entre l'Hôpital de Verdun et l'Hôpital général de LaSalle. Me voilà donc avec le défi principal de moderniser et revoir les processus de distribution au département de pharmacie du pavillon Verdun afin de permettre le développement de soins pharmaceutiques au sein de l'établissement.

La réingénierie des activités de distribution du département de pharmacie a donc un double objectif : améliorer la productivité des différents intervenants (pharmaciens, assistants-techniques, infirmières) pour ainsi offrir de nouveaux services cliniques à notre clientèle.

De plus, avec la fermeture annoncée du service de messagerie qui effectue la livraison des médicaments sur les unités de soins et l'installation d'un système de pneumatique, le département de pharmacie se devait d'anticiper les impacts sur son système de distribution. Le moment était donc tout indiqué pour procéder à la revue des processus.

Méthodologie

Le CHA n'est pas le premier à envisager une réingénierie de ses processus. En effet, depuis plus d'une décennie, plusieurs expériences similaires sont relatées dans la documentation scientifique.

Au Canada, la publication du rapport Lilly offre aux pharmaciens un portrait assez précis de ce que devient la pharmacie hospitalière et ce, autant au niveau des méthodes de distribution des médicaments que du développement des secteurs cliniques (1).

Les étapes suivantes ont donc été entamées : les visites de sites, la revue de la documentation scientifique, l'analyse de la situation actuelle et l'élaboration de modèles.

Résultats

Les visites de sites

Dans un premier temps, les visites de 4 départements de pharmacie (Hôpital Laval, Hôtel-Dieu de Lévis, Hôtel-Dieu de Montréal et Hôtel-Dieu de St-Jérôme) nous ont permis de procéder à certains changements rapides dans l'organisation du travail. De fait, sans pour autant entrer dans un processus de réingénierie complexe, nous avons modifié certaines étapes dans le cheminement de l'ordonnance.

Nous avons, en comparant les charges de travail des différents établissements, ainsi que des équipes de travail, constaté que nos méthodes n'étaient pas optimales. Nous disposions au départ de 6 pharmaciens pour les seules activités de distribution. Nous avons donc pu constater que pour un nombre similaire d'ordonnances les autres établissements disposaient de 4 pharmaciens. Ceci nous confirmait l'urgence de procéder à une réorganisation des activités et de modifier certaines façons de faire.

La revue de la documentation scientifique

Cet exercice s'est avéré plutôt difficile. En effet, bien que plusieurs établissements aient procédé à une réingénierie de leurs processus, une partie seulement de ces établissements ont rapporté leur expérience dans la documentation scientifique (2-5). De plus, chaque milieu étant très différent par la taille, le type de système de distribution ou encore la quantité des services offerts, les transpositions peuvent s'avérer complexes. Il s'agit donc ici de noter certaines tendances ou principes de base pouvant servir à notre révision de processus.

L'analyse de la situation

Le pavillon Verdun du CHA possède pour l'instant un système de distribution traditionnel qui consiste à servir en vrac les médicaments nécessaires pour 5 à 7 jours de traitement (3 jours pour les injectables). Par conséquent, une faible partie de ces médicaments étant disponibles en emballage unitaire, une étude effectuée à l'été 1997 démontrait que près de 60 000 \$ en médicaments étaient jetés annuellement. L'automatisation devenait donc un élément à considérer dans notre évaluation (6-10).

Nous ne traiterons pas dans cet article des médicaments injectables; disons seulement qu'une analyse préliminaire nous amène à préconiser l'implantation d'un service centralisé d'addition aux solutés (S.C.A.S.) afin de rationaliser les coûts en médicaments mais aussi pour diminuer le fardeau de tâche du personnel infirmier dans un contexte de pénurie (11).

Autre élément non optimal : le personnel infirmier se déplaçait régulièrement à la pharmacie et ce, à toute heure du jour pour se procurer des narcotiques. Aucun système structuré de commandes n'était en place. Un retour de boîte vide correspondait à une requête. Ici aussi des changements s'imposaient.

Finalement, le département de pharmacie a procédé à l'automne 1998 à une étude de délai de distribution des médicaments entre le moment où l'ordonnance est reçue à la pharmacie par télécopieur et le moment où elle est vérifiée puis envoyée. Le Tableau I indique les résultats sommaires de cette étude. L'analyse de ces résultats nous démontrait notamment notre piètre performance en terme de délais de livraison, ce délai résidant principalement au niveau des erreurs d'informatisation.

Tableau I. Sommaire de l'étude de délai de service d'une ordonnance

Durée	Semaine	Fin de semaine
> de 4 heures	10 %	6 %
3 à 4 heures	11 %	16 %
2 à 3 heures	33 %	29 %
0,5 à 2 heures	37 %	42 %
< 0,5 heure	9 %	7 %

Discussion

À la lumière de notre analyse, si nous excluons le *statu quo*, deux options s'offrent à nous : le modèle intégré ou le modèle semi-intégré.

Entre le modèle intégré et le modèle semi-intégré que nous proposons comme pistes de réflexion, il est clair qu'une gamme de modèles avec plus ou moins de variantes peuvent exister. Par conséquent, afin de faciliter notre discussion, ces deux modèles serviront de base de comparaison en ce qui concerne les avantages et les inconvénients pour la solution à retenir.

Avant de mieux définir ces options, nous devons considérer certaines hypothèses de base. Citons entres autres, **l'évaluation de rentabilité d'une emballuse unitaire** dans l'introduction de la nouvelle technologie. De fait, nous avons évalué les impacts économiques résultant de l'introduction d'un ATC-Profile au sein de notre établissement et ce, afin de permettre de chiffrer les économies réelles en ce qui concerne les ressources matérielles (médicaments) et humaines. En fait, certaines décisions restent à prendre, entre autres, le choix du système de distribution envisagé pour la distribution unidose. Le processus de réingénierie en est un «d'invention» et non d'amélioration. De cette façon et considérant la primauté du client, en l'occurrence le patient, il nous faut intégrer les différentes activités du département de pharmacie pour éviter les silos. Le pavillon Verdun a donc fait l'acquisition en décembre 1999 d'un ATC-Profile.

L'étude de rentabilité d'un S.C.A.S. doit également être considérée dans la sélection d'un nouveau modèle. En effet, les économies engendrées par un tel projet, l'amélioration de la qualité des soins et la diminution de charge de travail pour le personnel infirmier

font de ce projet un avantage réel dans la réorganisation globale de l'établissement.

Quant à la **distribution des narcotiques**, elle pourrait être effectuée par un assistant-technique en pharmacie, ce qui représenterait une économie de temps. La distribution des narcotiques pourrait donc être regroupée en une seule livraison quotidienne qui prendrait environ 1 heure alors qu'elle prend jusqu'à 6 heures actuellement en temps infirmier.

La livraison des **médicaments au commun** nécessite une livraison quotidienne d'environ une demi-heure. Mentionnons ici que le département de pharmacie a déjà débuté ce système, le service de messagerie étant désormais fermé.

Notre **étude de délai** nous a démontré des lacunes importantes en ce qui concerne l'organisation du travail, l'efficacité et le manque de rigueur sur la qualité du travail effectué. En effet, nous avons pu constater un taux

de rejet de près de 14 %. Cela signifie que ces ordonnances retournaient à la saisie de données, au minimum une seconde fois. Nous avons alors pu constater qu'un délai de près de 1,5 heure était occasionné par ces rejets qui n'étaient pas traités en priorité. De fait, 24 % des ordonnances séjournant plus de 3 heures à la pharmacie avaient nécessité des corrections de mauvaise saisie. La nécessité de modifier notre système de distribution ne doit cependant pas atténuer l'urgence d'un contrôle de qualité et de formation du personnel en place. L'analyse d'une seconde étude plus poussée sur les causes d'erreurs occasionnant ces rejets est en cours.

Conséquemment, à partir de ces hypothèses de base nous sommes en mesure de procéder à l'analyse des modèles intégré et semi-intégré. De fait, nous pourrions évaluer les avantages et limites de chacun afin d'établir notre plan de modernisation. Mais pour cela, il faudra attendre la deuxième partie qui paraîtra dans le prochain numéro...

Modernization of a delivery system

This article is a summary of a course-project developed within the framework of the MBA Program of the École des Hautes Études Commerciales. Therefore, the structured approach followed in the modernization process of the drug delivery system seeks to emphasize on the alternatives of an optimal model to recommend.

The Verdun campus of the Centre hospitalier Angrignon, with the arrival of a new pharmacy department head, must make up for lost time by a rationalization of its resources to allow for the development of pharmaceutical care inside the organization. From that time on, we visited similar facilities, we evaluated our performance as regards drug delivery and we considered the pertinence of the automation of certain processes.

Results are convincing. Reengineering of our processes allows us to release two pharmacists to perform clinical administrative tasks. The Centre hospitalier Angrignon also made the acquisition of an ATC-ProfileMD and then pharmaceutical care appeared within the organization. Three years of major changes, reorganizations and partnership... a positive but complex experience.