

Thèse d'exercice

Faculté de Pharmacie

Année 2021

Thèse N°3332

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 11 octobre 2021

Par

LADARRE Rémi

Né le 20 décembre 1993 à Aubergenville

Etude observationnelle de la cohérence des pratiques de prescription informatisée et de préparation des médicaments anticancéreux au sein d'un réseau Oncopédiatrique : Exemple du réseau RESILIAENCE

Thèse dirigée par le Docteur PAINBENI Thierry et le Docteur HELOURY Jeanne

Examineurs :

Professeur FAGNERE Catherine CHU de Limoges
Docteur SERVANT Vincent CHU de Bordeaux
Docteur XUEREB Fabien CHU de Bordeaux
Docteur NOTZ Anne CHU de Bordeaux

Présidente
Juge
Juge
Juge



Thèse d'exercice

Faculté de Pharmacie

Année 2021

Thèse N°3332

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 11 octobre 2021

Par

LADARRE Rémi

Né le 20 décembre 1993 à Aubergenville

Etude observationnelle de la cohérence des pratiques de prescription informatisée et de préparation des médicaments anticancéreux au sein d'un réseau Oncopédiatrique : Exemple du réseau RESILIAENCE

Thèse dirigée par le Dr PAINBENI Thierry et le Dr HELOURY Jeanne

Examineurs :

Professeur FAGNERE Catherine CHU de Limoges
Docteur SERVANT Vincent CHU de Bordeaux
Docteur XUEREB Fabien CHU de Bordeaux
Docteur NOTZ Anne CHU de Bordeaux

Présidente
Juge
Juge
Juge

Liste des enseignants

Le 1^{er} octobre 2020

DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur Bertrand **COURTIOUX**

VICE-DOYEN :

Monsieur David **LEGER**, Maître de conférences

ASSESEURS :

Monsieur le Professeur Serge **BATTU**, Monsieur le Professeur Nicolas **PICARD**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COURTIOUX Bertrand	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
VIANA Marylène	PHARMACIE GALÉNIQUE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
JOST Jérémy	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACIE GALÉNIQUE
BÉGAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
CHEMIN Guillaume	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
CLÉDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
COOK-MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
DELEBASSÉE Sylvie	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FABRE Gabin	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LAVERDET Betty	PHARMACIE GALÉNIQUE
LAWSON Roland	PHARMACOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MERCIER Aurélien	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
PASCAUD-MATHIEU Patricia	PHARMACIE GALÉNIQUE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

AUDITEAU Émilie	ÉPIDÉMIOLOGIE, STATISTIQUE, SANTÉ PUBLIQUE
MARCHAND Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE

ENSEIGNANTS D'ANGLAIS :

HEGARTY Andrew	CHARGÉ DE COURS
VERCELLIN Karen	PROFESSEUR CERTIFIÉ

Remerciements

A Mme la Pr FAGNERE Catherine

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de mes remerciements respectueux.

A Mme le Dr HELOURY Jeanne

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse et de t'être rendu autant disponible pour me conseiller et m'orienter dès que j'en avais besoin. Merci de tes conseils avisés qui me serviront grandement pour mon futur assistantat.

A Mr le Dr PAINBENI Thierry

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour ton suivi attentif, ton aide, tes conseils et ton accompagnement tout au long de ce travail. Ta créativité et ton expérience m'ont apporté bien au-delà de ce travail.

A Mr le Dr SERVANT Vincent

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail. Merci pour votre pédagogie et pour ces messes passionnantes et instructives. Vos enseignements m'ont beaucoup appris dans des domaines très variés.

A Mr le Dr XUEREB Fabien

Merci de me faire l'honneur de participer à ce jury de thèse. Soyez assuré de mes sincères remerciements et de ma profonde considération.

A Mme le Dr NOTZ Anne

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Je suis honoré de l'intérêt que vous portez à ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de mes remerciements respectueux.

A tous les pharmaciens et chefs de service qui ont participé à cette thèse

Vous avez accepté de prendre le temps de participer à notre enquête. Que mes remerciements les plus sincères vous soient exprimés par ce travail.

A tous les pharmaciens, assistants et praticiens hospitaliers, que j'ai pu rencontrer au cours de ces quatre années d'internat et aux côtés desquels j'ai beaucoup appris. Corinne, Françoise Voa, Mickael, Caroline, Thierry, Soizic, Vincent, Jeanne, Lauriane tout simplement merci.

A ma famille

Merci à mes parents, merci pour votre soutien et vos encouragements constants pendant toute ces années. Vous m'avez toujours tiré vers le haut et permis d'être une meilleure version de moi-même. Je vous dois toutes mes réussites.

Merci à Victor et Chloé je suis fier de vous avoir pour frère et sœur et de ce que vous m'avez apporté.

Merci à Adriana, Mamoune, Carmen, Robert de m'avoir soutenu toutes ces années.

A mes amis de l'internat

Au cercle des Tullistes merci Jeremy, Charlotte L, Aurélie et Julien pour cette coloc géniale et ce voyage au Japon. Commencer l'internat par vous rencontrer était un vrai bonheur.

Aux Limougeaudois, Sylvain(s), Mathilde A, Emilie, Charlotte G, Marie, Mathilde L, Mélanie, Audrey, Anissa, Lucile, Romain ; aux Athlètes merci à Géo, Claire, Maxime, Adrien, Amaury, Gauthier ; aux Approfondis merci à ML, Antonio, Maxime, Sami, Annaëlle. Merci pour ce semestre, des pools party aux soirées mousse j'ai passé un très bel été à vos côtés.

Aux Guéretois. Merci à Valérie, Yse, Thomas, Antoine, Coco, Benji, Lise, Estelle, Clémence d'avoir vécu cet hiver creusois avec moi dans la maison de l'ambiance. J'ai passé des moments formidables de la 25^{ème} à nos duels dans le bâtiment, vous avez réussi à faire de Guéret the place to be pour un hiver.

Aux Toulousains. Merci à Calypso, Julien, Mélanie, Jamal, Alix, Marie Lou, Isabelle, Justine, Pierre, Charline, Pauline, Sophie, Adrien, Paul, Pierre. Merci cette année et ces bons moments.

Aux Agenais et aux Isbolits. Merci à JD, Xavier, Elsa, Giobi, Rémi, Raph, Bryan, Mamadou, Hits, Babou, Julien, Aydin, Flo, Bene, Lucie et à tous. Cette cohésion d'internat a été très géniale à vivre vous êtes tous parfaits ne changez rien. Merci de m'avoir fait vivre un semestre beaucoup trop court à mon goût et merci pour cette élection méritée =).

Aux Bordelaises, à mes amies survivantes du confinement. Merci à Wendy et Océane pour ces très bons moments passés à l'URC, merci pour ces goûters, ces danses et ces séances de Yoga vous avez su rendre cette période fun. Merci aux PPH pour leur convivialité et pour ce dernier jour animé (je me vengerai...).

Aux Cadurciens, Merci à Hector de Cahors, Celso, Franck, Emilie, Coco, Lucille, Anaïs, Van Thi, Kevin, Jules, Louis, Mathilde, Blandine, MP, Maud, Alexane, Camille, Aurélie, Anne et Laura. Merci pour votre bonne humeur festive et de m'avoir soutenu dans cette épreuve =).

Merci à tous d'avoir rendu ces quatre ans si riches.

A ma plus belle rencontre

Anne, je te remercie pour tous ces bons moments et ceux à venir, merci pour ta gentillesse et ta bienveillance. J'ai beaucoup de chance de t'avoir à mes côtés et je suis pressé de savoir ce que l'avenir nous réserve. A nos aventures futures. Je t'aime.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction	16
Partie 1 : Oncopédiatrie : Spécificités, Organisation des soins, Traitements et Risques associés	18
I. Les spécificités de l'oncopédiatrie	18
I.1. Population pédiatrique	18
I.2. Epidémiologie	18
I.3. Types de cancers observés en oncopédiatrie	18
I.3.1. Classification des cancers pédiatriques	18
I.3.2. Incidence et survie des cancers pédiatriques	19
I.3.3. Les leucémies aiguës	20
II. Les traitements en oncopédiatrie	21
II.1. Historique des chimiothérapies	21
II.2. Les protocoles de chimiothérapies	22
II.2.1. Généralités	22
II.2.2. Les protocoles d'oncopédiatrie	22
II.2.3. Les protocoles de traitement des LAL chez l'enfant	24
III. Les réseaux de santé en France	24
III.1. Les réseaux de santé en oncopédiatrie	24
III.1.1. Le réseau de santé pédiatrique RESILIAENCE	26
IV. Risques d'erreurs médicamenteuses	26
IV.1. Les erreurs en lien avec la prescription de chimiothérapie	27
IV.1.1. Les erreurs de prescription de chimiothérapie	27
IV.1.2. Informatisation des prescriptions	28
IV.1.2.1. Les logiciels d'aide à la prescription	28
IV.1.2.2. Apport des logiciels d'aide à la prescription	28
IV.1.2.3. Risques d'erreurs générés par les logiciels d'aide à la prescription.	29
IV.2. Erreur en lien avec la préparation de chimiothérapies	30
IV.2.1. Recommandations et textes opposables	30
IV.2.2. Autres ressources non opposables	32
IV.2.2.1. La Société Française de Pharmacie Oncologique	32
IV.2.2.2. Gerpac - European Society of Hospital Pharmaceutical Technologies	33
IV.3. Erreurs en liens avec l'administration de chimiothérapie	33
IV.3.1. Focus sur l'administration par voie intrathécale	34
IV.3.2. Les erreurs médicamenteuses en lien avec l'administration intrathécale	35

IV.3.3. Gestion des risques de l'injection intrathécale	35
Partie 2 : Etude observationnelle de la cohérence des pratiques de prescription informatisée et de préparation des médicaments anticancéreux au sein du réseau RESILIAENCE	37
I. Objectifs de l'étude	37
II. Etude comparative des circuits des anticancéreux observés	38
II.1. Méthodologie mise en œuvre pour la sélection des centres visités	38
II.1.1. Sélection des centres visités	38
II.1.2. Elaboration de l'outil de recueil des observations	38
II.2. Résultats	39
II.2.1. Typologie des centres	39
II.2.2. Analyse du questionnaire par catégorie	40
II.2.2.1. Le paramétrage du logiciel	40
II.2.2.1.1. La qualification au paramétrage	40
II.2.2.1.2. Les paramètres fondamentaux susceptibles d'avoir un impact sur la posologie	41
II.2.2.2. Prescription médicale	44
II.2.2.2.1. Formation à la prescription informatisée sous Chimio®	44
II.2.2.2.2. Anticipation des prescriptions	44
II.2.2.3. Validation pharmaceutique	44
II.2.2.4. Préparation pharmaceutique	45
II.2.2.4.1. Environnement	45
II.2.2.4.2. Personnel manipulateur	48
II.2.2.4.3. Etape de préparation	48
II.2.2.5. Contrôles libérateurs	50
II.2.2.6. Transport	51
III. Analyse comparative du codage du protocole CAALL	53
III.1. Le protocole CAALL-F01	53
III.2. Recueil des codages du protocole CAALL	55
III.3. Analyse et comparaison des codages du protocole CAALL	56
III.3.1. Méthode de comparaison	57
III.3.2. Etude comparative du codage des protocoles entre le CHU et les centres périphériques	57
III.3.2.1. Discordances mineures	57
III.3.2.1.1. Nom du protocole	59
III.3.2.1.2. Durée du cycle	59
III.3.2.1.3. Dispositif d'administration ou solvant	59
III.3.2.1.4. Ordre d'administration	60

III.3.2.1.5. Durée d'administration	61
III.3.2.2. Discordances majeures	61
III.3.2.2.1. Posologies différentes de celles attendues	63
III.3.2.2.2. DCI différentes de celles attendues	63
III.3.2.2.3. Jour d'administration différent de celui attendu	64
III.3.2.2.4. Voie d'administration différente de celle attendue	65
III.3.2.2.5. Posologie spécifique à une tranche d'âge non précisée dans le nom du protocole dans le LAP	65
III.3.2.2.6. Posologie spécifique à une tranche d'âge différente de celle dans le nom du protocole dans le LAP	66
III.3.2.2.7. Dose maximale de vincristine	66
IV. Analyse comparative du codage des DCI	67
IV.1. Méthode de comparaison	67
IV.2. Analyse du paramétrage des DCI destinées à une administration IV	68
IV.3. Analyse du paramétrage des DCI destinées à une administration IT	70
Discussion	72
Conclusion et perspectives	76

Table des illustrations

Figure 1 : Incidence des cancers pédiatriques selon la classification ICCC	19
Figure 2 : Schéma de la production des cellules sanguines	21
Figure 3 : Courbe de progression de survie des cancers pédiatriques.....	23
Figure 4 : Evolution du nombre d'enfants inclus dans les essais cliniques.....	23
Figure 5 : Carte nationale des réseaux Onco-Pédiatriques.....	25
Figure 6 : Les établissements de santé des 7 organisations hospitalières interrégionales de recours en oncologie pédiatrique.....	26
Figure 7 : Schéma de la voie intrathécale.....	34
Figure 8 : Formule de Mosteller.....	41
Figure 9 : Menu déroulant proposant les formules de SC sur Chimio®.....	42
Figure 10 : Extrait des BPP 2007 définissant le niveau de qualification des ZAC	46
Figure 11 : Extrait des BPP 2019 en enquête publique concernant le taux particulaire acceptable pas classe	46
Figure 12 : Proposition de fréquence minimum de contrôle microbiologique extrait des BPP 2019 en cours d'enquête publique.....	47
Figure 13 : Modèle d'étiquette anonymisée	50
Figure 14 : Exemple d'étiquette voie intrathécale.....	52
Figure 15 : Exemple de container de transport dédié aux préparations intrathécales.	52
Figure 16 : Schémas de traitement des LAL B et T dans le protocole CAALL-F01	54
Figure 17 : Capture d'écran de paramétrage de protocole Chimio®	55
Figure 18 : Capture d'écran du paramétrage de chaque DCI dans un protocole Chimio®	56
Figure 19 : Extrait du protocole CAALL mentionnant la posologie des IT en fonction de l'âge	65
Figure 20 : Extrait d'un plan d'administration avec l'utilisation d'un mode "multiligne de dose"	66
Figure 21 : Niveau de preuve des études de stabilités sur l'application Stabilis®	68

Table des tableaux

Tableau 1 : Survie à 5 ans des cancers pédiatriques selon la classification ICCC.....	20
Tableau 2 : Recommandations OMEDIT pour éviter les injections IT inopinées	36
Tableau 3 : Activité annuelle des unités de préparation d'anticancéreux du réseau RESILIAENCE.....	39
Tableau 4 : Vue d'ensemble des discordances mineures relevées dans le paramétrage des protocoles CAALL	58
Tableau 5 : Vue d'ensemble des discordances majeures relevées dans le paramétrage des protocoles CAALL.	62
Tableau 6 : Tableau des puissances des corticoïdes	64
Tableau 7 : Durée de stabilité des préparations IV et reliquats de chimiothérapies	69
Tableau 8 : Durée de stabilité des préparations IT et reliquats de chimiothérapies.....	71

Liste des abréviations

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARS : Agence Régionale de Santé
BPP : Bonnes Pratiques de Préparation
BPPH : Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière
CE : Conformité Européenne
CH : Centre Hospitalier
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
CJUE : Cour de Justice de l'Union européenne
CSP : Code de la Santé Publique
DCI : Dénomination Commune Internationale
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
DHOS : Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins
HAS : Haute Autorité de Santé
IC : Intervalle de Confiance
ICCC : International Classification of Childhood Cancer
INCa : Institut National du Cancer
IT : IntraThécale
IV : Intra-Veineuse
LA : Leucémie Aigue
LAL : Leucémie Aigüe Lymphoblastique
LAM : Leucémie Aigüe Myéloblastique
LAP : Logiciel d'Aide à la Prescription
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
OMEDIT : Observatoires des Médicaments, Dispositifs médicaux et Innovations Thérapeutiques
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
RESILIAENCE : Recherche Enseignement Soins Information Lutte et Initiatives pour les Adolescents et ENfants atteints de CancEr
RC : Rémission Complète
RR : Risque Relatif
RRC : Réseau Régional de Cancérologie
SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique
SNC : Système nerveux central
URC : Unité de Reconstitution des Cytostatiques
ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

Introduction

La lutte contre le cancer est une cause nationale depuis 2003, date à partir de laquelle se sont succédés trois plans cancer nationaux (2003-2007, 2009-2013 et 2014-2019) avant que ne soit lancée la première stratégie décennale de lutte contre les cancers le 4 février 2021. La population pédiatrique n'échappant pas à la pathologie cancéreuse, la lutte contre les cancers de l'enfant est un des éléments transversaux majeurs de cette stratégie décennale (1).

Dans ce cadre, la prise en charge oncopédiatrique des patients s'avère particulièrement à risque du fait de la complexité des protocoles nationaux ou internationaux de traitement, composés d'une succession de séquences qui s'enchaînent souvent sur plusieurs années et de la toxicité des molécules anticancéreuses utilisées dans une population de patients déjà fragile.

Pour respecter au mieux les critères de qualité et d'égalité d'accès aux soins, la prise en charge des cancers des enfants est fortement structurée grâce à la circulaire relative à l'organisation des soins en cancérologie pédiatrique parue le 29 mars 2004 (2). Cette prise en charge s'effectue obligatoirement dans des centres spécialisés en cancérologie pédiatrique identifiés par les ARS au sein de chaque région. Ces centres de cancérologie pédiatrique ont la responsabilité d'organiser la continuité des soins en lien avec les services de pédiatrie des hôpitaux de leur région et les médecins traitants. Pour répondre à cette mission, ils passent une convention avec les structures d'hospitalisation et animent le réseau régional de cancérologie pédiatrique. Un maillage régional entre les centres de cancérologie pédiatrique, les services de pédiatrie générale et la médecine de ville est le garant d'une prise en charge globale des enfants atteints d'un cancer et de la continuité des soins. Cette organisation concourt à l'un des objectifs principaux des réseaux pédiatriques qui est de favoriser les soins au plus près du domicile des enfants.

Au sein de la région Nouvelle-Aquitaine, les CHU de Bordeaux, Limoges et Poitiers sont autorisés à assurer ces missions en tant que centres de référence en oncopédiatrie. Les informations transmises par le biais du réseau permettent aux hôpitaux de proximité d'administrer des phases codifiées de chimiothérapie, d'assurer la prise en charge des intercures, de participer à la surveillance clinique, de favoriser la réinsertion sociale et scolaire et d'accompagner, si besoin, la fin de vie de ces patients (3).

Parmi les réseaux de Nouvelle-Aquitaine, le réseau pédiatrique RESILIAENCE, centré sur le CHU de Bordeaux à la fois site de référence et tête du réseau, regroupe 13 centres hospitaliers ainsi que des médecins traitants.

L'un des défis majeurs de ces réseaux est d'assurer une prise en charge de même valeur en termes de qualité et de sécurité, quel que soit le centre. Un des points critiques de cette prise en charge relève de la prescription. A ce titre, l'informatisation des prescriptions de chimiothérapies a fortement contribué à l'harmonisation des pratiques ainsi qu'à la limitation de certaines erreurs au sein d'une même structure. De même, l'arrivée récente de logiciels métiers permettant d'assurer la gestion du circuit patient en oncologie a contribué à la sécurisation du circuit des chimiothérapies dans les établissements hospitaliers.

Partant de ce constat, des tests de partage des bases informatiques du logiciel métier CHIMIO® (Computer Engineering) offrant la possibilité de prescrire à partir d'une base unique

interfacée entre le CHU de Bordeaux et les centres périphériques ont été réalisés ces dernières années au sein du réseau RESILIAENCE. Cependant des difficultés liées à du paramétrage informatique spécifique n'ont pas permis à ce projet d'aboutir (4). Le même protocole est donc susceptible d'être paramétré différemment dans chaque centre, lequel reste ainsi garant de la qualité et de la sécurité de son codage.

Nous avons donc souhaité observer la cohérence des pratiques de prescription informatisée et de préparation des médicaments anticancéreux au sein des établissements de santé qui adhèrent, par voie de convention, au réseau RESILIAENCE.

Dans la première partie de ce travail, nous aborderons les spécificités, l'organisation des soins, les traitements et les risques associés à l'oncopédiatrie.

Dans la seconde partie nous décrirons la méthodologie déployée pour effectuer cette étude observationnelle avant d'exposer les résultats obtenus.

Partie 1 : Oncopédiatrie : Spécificités, Organisation des soins, Traitements et Risques associés

I. Les spécificités de l'oncopédiatrie

I.1. Population pédiatrique

La Convention internationale des droits de l'enfant, signée par les Nations unies le 20 novembre 1989 et ratifiée par la France en 1990, définit l'enfant « comme tout être humain âgé de moins de 18 ans, sauf si la majorité est atteinte plus tôt en raison de la législation qui lui est applicable ». En réalité les « enfants » constituent une population hétérogène dans laquelle nous distinguons (5) :

- Les nouveaux nés : de la naissance à 28 jours
- Les nourrissons : de 28 jours à 2 ans
- Les enfants : de 2 à 10 ans
- Les adolescents : de 10 à 18 ans

La prise en charge de cette population est très spécifique. En effet les particularités physiologiques qui caractérisent l'enfant tout au long de son développement impactent directement les données pharmacologiques des produits administrés et rendent difficile l'extrapolation aux enfants des données validées dans la population adulte (6).

I.2. Epidémiologie

Le cancer chez l'enfant et l'adolescent est une maladie rare. Selon L'INCa (l'Institut National du Cancer), environ 2 550 nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués chaque année chez les enfants et les adolescents (7). Par comparaison, environ 382 000 cancers ont été diagnostiqués en France en 2018 ; ainsi, l'incidence des cancers pédiatriques représente moins de 1% de l'ensemble des cancers.

Cependant, chez l'adolescent (15-19 ans) et l'adulte jeune (20-24 ans), le cancer reste la troisième cause de mortalité après les accidents de la voie publique et les suicides (8).

I.3. Types de cancers observés en oncopédiatrie

I.3.1. Classification des cancers pédiatriques

Les principales tumeurs rencontrées chez les enfants sont différentes de celles observées ou diagnostiquées chez les adultes en raison de différents facteurs (9) :

- Environnementaux : Les facteurs environnementaux (tabac, alcool), responsables des cancers de l'adulte, interviennent peu dans la survenue des cancers de l'enfant.
- Histologiques : Les adultes développent principalement des carcinomes (cancers qui se développent à partir de tissu épithélial) alors que ce type de cancer est très peu répandu chez les enfants (10). En effet en oncopédiatrie, nous rencontrons principalement des leucémies et des lymphomes, des cancers du système lymphatique et des tumeurs dites embryonnaires (blastomes). Ces dernières se forment au niveau

d'organes ou de tissus en développement et une même tumeur maligne peut avoir des composantes pluritissulaires.

La classification topographique mise en place chez l'adulte ne peut donc pas être utilisée chez l'enfant.

C'est pourquoi les cancers de l'enfant sont décrits selon une classification spécifique, fondée à la fois sur le type histologique et le site primaire : c'est l' « International Classification of Childhood Cancer » (ICCC) (11). La version actuelle de cette classification est la 3^{ème} édition de 2017 (tableau 1).

I.3.2. Incidence et survie des cancers pédiatriques

En oncopédiatrie, l'incidence des tumeurs observées varie selon la classe d'âge (figure 1) ; chez l'enfant, les tumeurs les plus fréquentes sont les leucémies, les tumeurs du système nerveux central et les lymphomes (12) alors que chez l'adolescent et l'adulte jeune, les lymphomes (hodgkiniens et non hodgkiniens), les tumeurs germinales, les tumeurs du SNC et les sarcomes (ostéosarcomes, sarcomes d'Ewing, tumeurs des tissus mous) prédominent (13).

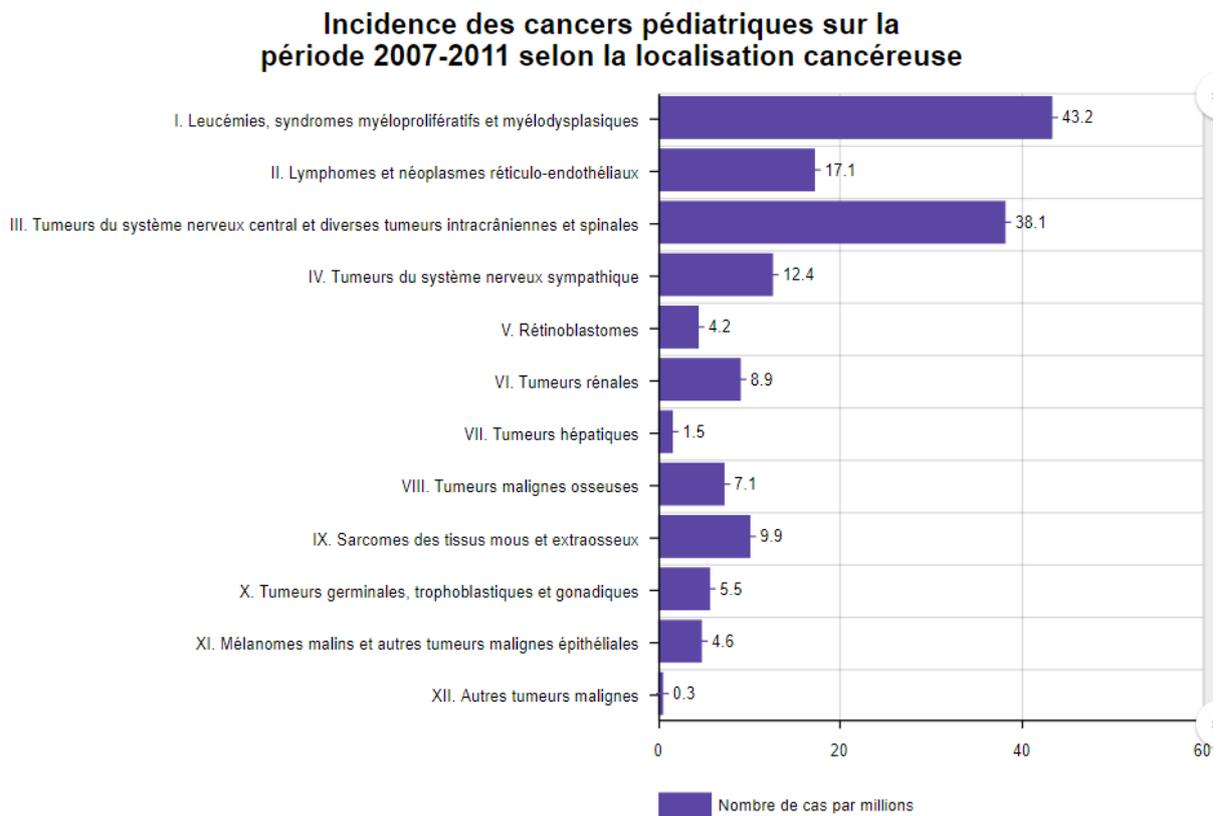


Figure 1 : Incidence des cancers pédiatriques selon la classification ICCC

Pour les enfants, la survie globale sur la période 2000-2014 est estimée à 92 % à 1 an et à 82 % à 5 ans, tous types de cancers et tous âges confondus. La probabilité de survie à 5 ans varie selon le groupe de diagnostic (tableau 1), de 75 % pour les tumeurs du SNC et les sarcomes des tissus mous à 99 % pour les rétinoblastomes. Pour les adolescents, la survie étudiée à partir des cas diagnostiqués entre 2000 à 2004 est estimée à 94,5 % à 1 an et 81,8

% à 5 ans. Ces chiffres s'expliquent par la forte proportion de tumeurs de pronostic favorable dépassant les 90 % de survie à 5 ans : carcinomes de la thyroïde, lymphomes hodgkiniens, tumeurs germinales, mélanomes malins (7).

Tableau 1 : Survie à 5 ans des cancers pédiatriques selon la classification ICCC

Groupes diagnostics selon l'ICCC	Survie à 5 ans des enfants diagnostiqués entre 2000 et 2011 (en %)
I. Leucémies, syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques	84.8
II. Lymphomes et néoplasmes réticulo-endothéliaux	93.4
III. Tumeurs du système nerveux central et diverses tumeurs intracrâniennes et spinales	72.7
IV. Tumeurs du système nerveux sympathique	74.6
V. Rétinoblastomes	98.9
VI. Tumeurs rénales	92.9
VII. Tumeurs hépatiques	82.4
VIII. Tumeurs malignes osseuses	75.1
IX. Sarcomes des tissus mous et extraosseux	71.5
X. Tumeurs germinales, trophoblastiques et gonadiques	93
XI. Mélanomes malins et autres tumeurs malignes épithéliales	92.6
XII. Autres tumeurs malignes	75

I.3.3. Les leucémies aiguës

Les leucémies aiguës (LA) constituent un ensemble hétérogène d'hémopathies malignes caractérisées par l'expansion clonale dans la moelle osseuse de précurseurs des cellules sanguines bloqués à un stade précoce de leur différenciation, les blastes. Elles sont la première cause de cancer de l'enfant (environ 30 % des cas) (14).

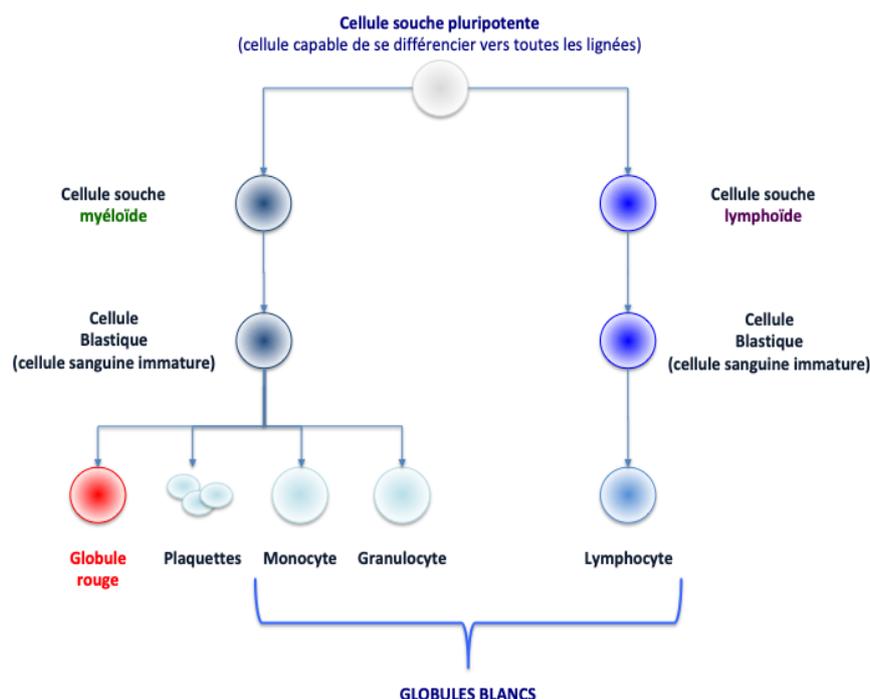


Figure 2 : Schéma de la production des cellules sanguines

Il existe 2 grands types de leucémies aiguës caractérisées en fonction de la lignée touchée : les LA Lymphoblastiques (LAL) et les LA Myéloblastiques (LAM), ces dernières étant 4 à 5 fois moins nombreuses que les LAL.

Dans 85% des cas, les LAL sont des proliférations massives de précurseurs des lymphocytes B appelées LAL B (15). Plus rarement ces proliférations concernent les lymphocytes T et sont donc nommées LAL T.

II. Les traitements en oncopédiatrie

L'objectif de la prise en charge thérapeutique est d'obtenir la guérison du patient avec le minimum de risques à court, moyen et long terme, tout en préservant au mieux la qualité de vie du patient pendant et après les traitements. La prise en charge globale peut reposer sur un traitement par de la chimiothérapie, de la chirurgie, de la radiothérapie voire une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

II.1. Historique des chimiothérapies

La notion de chimiothérapie est mentionnée pour la première fois par le chimiste allemand Paul Ehrlich qui travaillait sur le développement de molécules destinées à traiter les maladies infectieuses. Il est l'inventeur du terme « chimiothérapie » et l'a défini comme l'utilisation de produits chimiques dans le but de traiter les maladies (16). Jusqu'à la fin des années 1950, les traitements du cancer se basent sur une monothérapie comme l'utilisation de moutarde azotée dans le traitement du lymphome ou d'un antimétabolique (Aminoptérine) dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) de l'enfant (17). Malgré ces innovations médicales, le bénéfice pour les patients reste limité. En effet, des rémissions complètes brèves

de quelques mois seulement sont décrites pour 25% des enfants atteints d'une LAL traitée par ces monothérapies (16).

Depuis 1960, la chimiothérapie des cancers fait majoritairement appel à des associations médicamenteuses appelées « protocoles de chimiothérapie » (18). Ces protocoles de chimiothérapie atteignent trois objectifs supplémentaires par rapport à la monothérapie (19) :

- Ils fournissent une destruction cellulaire maximale dans la plage de toxicité tolérée par l'hôte pour chaque médicament ;
- Ils offrent une gamme plus large de couverture des lignées de cellules résistantes dans une population tumorale hétérogène ;
- Ils empêchent ou ralentissent le développement de nouvelles lignées cellulaires résistantes aux médicaments.

L'approche du traitement des patients est devenue plus scientifique avec l'introduction d'essais cliniques à grande échelle dans le monde entier. Les essais cliniques multicentriques comparent les nouveaux traitements aux traitements standards et contribuent ainsi à une meilleure compréhension des avantages et des risques du traitement. Ils sont utilisés pour mettre en application des découvertes obtenues *in vitro* ou par des observations cliniques sur des patients atteints de cancer. Ils sont nécessaires à l'amélioration continue de la prise en charge (17). Ces essais peuvent également contribuer uniquement à optimiser les schémas thérapeutiques avec des molécules existantes.

II.2. Les protocoles de chimiothérapies

II.2.1. Généralités

Un traitement par chimiothérapie est généralement instauré dans trois situations (20) :

- Avant une chirurgie. On parle alors de chimiothérapie néoadjuvante. Cette chimiothérapie a pour but de diminuer la taille de la tumeur et de faciliter ainsi la résection chirurgicale. Elle a également pour objectif de diminuer les risques de récurrence du cancer. De plus, elle permet d'évaluer rapidement si les médicaments de chimiothérapie sont efficaces sur la tumeur ;
- Après une chirurgie complète de la tumeur, c'est-à-dire lorsque le chirurgien a réalisé l'exérèse de toutes les cellules cancéreuses visibles. C'est alors une chimiothérapie adjuvante. La chimiothérapie a pour but de diminuer les risques de récurrence locale ou à distance. La chimiothérapie complète alors la chirurgie ;
- Pour traiter des métastases : dans ce cas c'est une chimiothérapie métastatique.

La chimiothérapie est parfois utilisée comme traitement unique. C'est une chimiothérapie exclusive. Lorsqu'elle est associée à un traitement par radiothérapie, on parle alors de radiochimiothérapie.

II.2.2. Les protocoles d'oncopédiatrie

En termes de traitements, des progrès considérables ont été enregistrés permettant aujourd'hui de guérir en moyenne quatre enfants sur cinq; ce chiffre variant bien entendu selon

le type et l'étendue du cancer au moment du diagnostic (21). Cependant on constate depuis quelques années que ces progrès ont atteint leurs limites ; le nombre de décès d'enfants ne recule que faiblement (figure 3) (22).

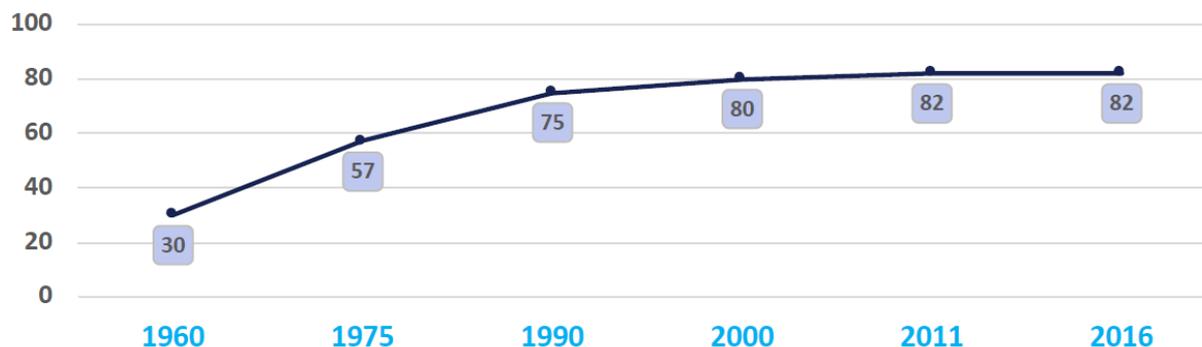


Figure 3 : Courbe de progression de survie des cancers pédiatriques

La réalisation d'essais internationaux multicentriques incluant un grand nombre de patients est le meilleur moyen d'évaluer l'efficacité et la sécurité de nouveaux traitements. La publication des résultats de ces essais rend disponible de nouvelles données pour la communauté scientifique, ce qui peut être le point de départ pour de nouveaux essais cliniques et entraîner des progrès scientifiques plus importants.

De plus l'inclusion dans un essai clinique est généralement bénéfique pour les patients, ne serait-ce que par la qualité des soins et le suivi accru qui leur est dispensé durant leur participation. Ce suivi très régulier dans le cadre d'un protocole strict permet de détecter au plus tôt les éventuels effets indésirables, qui peuvent alors être mieux contrôlés par des soins de support ou des adaptations posologiques par rapport à un cadre standard (23). Cependant contrairement aux essais chez l'adulte, les essais pédiatriques portent principalement sur l'évaluation de stratégies thérapeutiques plutôt que sur le développement de nouveaux médicaments (figure 4).

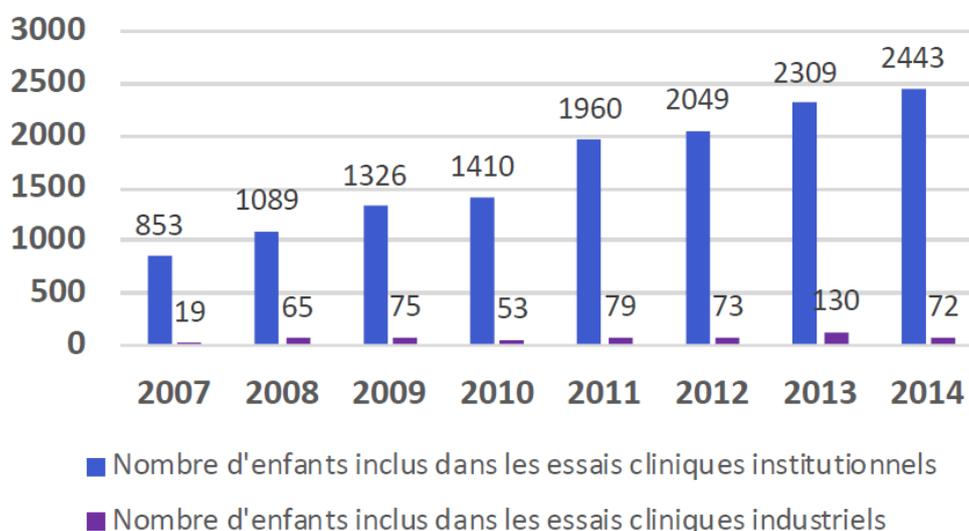


Figure 4 : Evolution du nombre d'enfants inclus dans les essais cliniques

Pourtant, l'amélioration du caractère péjoratif du pronostic de certains cancers pédiatriques comme les leucémies à haut risque ou les neuroblastomes passera certainement par le développement de nouvelles thérapeutiques.

Les industriels hésitent pourtant à investir dans des essais longs et méthodologiquement compliqués pour des indications pédiatriques somme toute confidentielles avec un retour sur investissement incertain. C'est pour répondre à ces difficultés que la Commission Européenne, dans son règlement européen N°1901/2006, a émis des obligations et mesures incitatives pour améliorer l'accès à des médicaments adaptés et innovants en pédiatrie. Il en résulte, comme l'a montré Paolucci et al en 2008 (24), que 75% des anticancéreux utilisés en oncopédiatrie sont prescrits hors AMM pour des indications, posologies ou populations différentes de celles mentionnées dans le dossier d'obtention de l'autorisation de commercialisation.

L'avènement des thérapeutiques ciblées assorti aux progrès de la biologie moléculaire changera peut-être la donne dans les années à venir.

II.2.3. Les protocoles de traitement des LAL chez l'enfant

Jusqu'en 2016 deux protocoles étaient utilisés en France pour la prise en charge des LAL. Ils ont été menés par 2 groupes coopérateurs distincts : FRALLE et EORTC-CLCG. Le protocole FRALLE 2000 avec 2146 patients inclus et le protocole EORTC 58951 avec 1947 patients inclus ont obtenu des résultats très proches : survie sans événement à 5 ans à 84% vs 82,6%, et survie globale à 5 ans à 91% vs 89,7%, respectivement pour le FRALLE 2000 et l'EORTC 58951 (25).

À l'issue de ces 2 études, le groupe FRALLE et les centres français du groupe EORTC-CLCG ont décidé de mettre en place un nouveau protocole commun en France, prospectif et multicentrique : le CAALL-F01, Children and Adolescent Acute Lymphoblastic Leukemia - France 01. Ce protocole sera détaillé ultérieurement.

III. Les réseaux de santé en France

Pour répondre à l'impératif de coordination des acteurs dans la prise en charge des patients atteints de cancer, le réseau régional de cancérologie (RRC) a été identifié comme l'organisation pivot dans le champ sanitaire (26). Implantés sur l'ensemble du territoire, les RRC sont reconnus par convention par l'INCa et les ARS. Tous les établissements répondant aux critères d'agrément de prise en charge des cancers doivent être adhérents de ces réseaux (27). Les missions des RRC ont été définies par les plans cancers successifs et sont centrées sur la coordination, la qualité et la sécurité des soins.

III.1. Les réseaux de santé en oncopédiatrie

La prise en charge des cancers de l'enfant fait l'objet d'une organisation particulière, coordonnée par des centres spécialisés en cancérologie pédiatriques identifiés par l'ARS au sein de chaque région. Pour être reconnus comme centres spécialisés, les établissements doivent répondre aux critères d'agrément pour la pratique du traitement des cancers des patients de moins de 18 ans. Ces critères sont définis par la Circulaire n°161 de la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHOS) et par l'Institut National du Cancer.

Au total, 47 établissements de santé ont ainsi été identifiés comme centres spécialisés en cancérologie pédiatrique, dont 16 sites de radiothérapie oncopédiatrique (28).

Au moins un réseau régional de cancérologie pédiatrique est mis en place dans chaque région (figure 5). Les réseaux régionaux d'oncologie pédiatrique, compte tenu des parcours de soins spécifiques, ont ces mêmes missions de coordination que celle de l'adulte (29). Cette coordination entre ces différents centres a pour but de faciliter les diagnostics précoces, d'assurer la continuité des soins, de favoriser les soins de proximité et l'accompagnement en fin de vie (2).

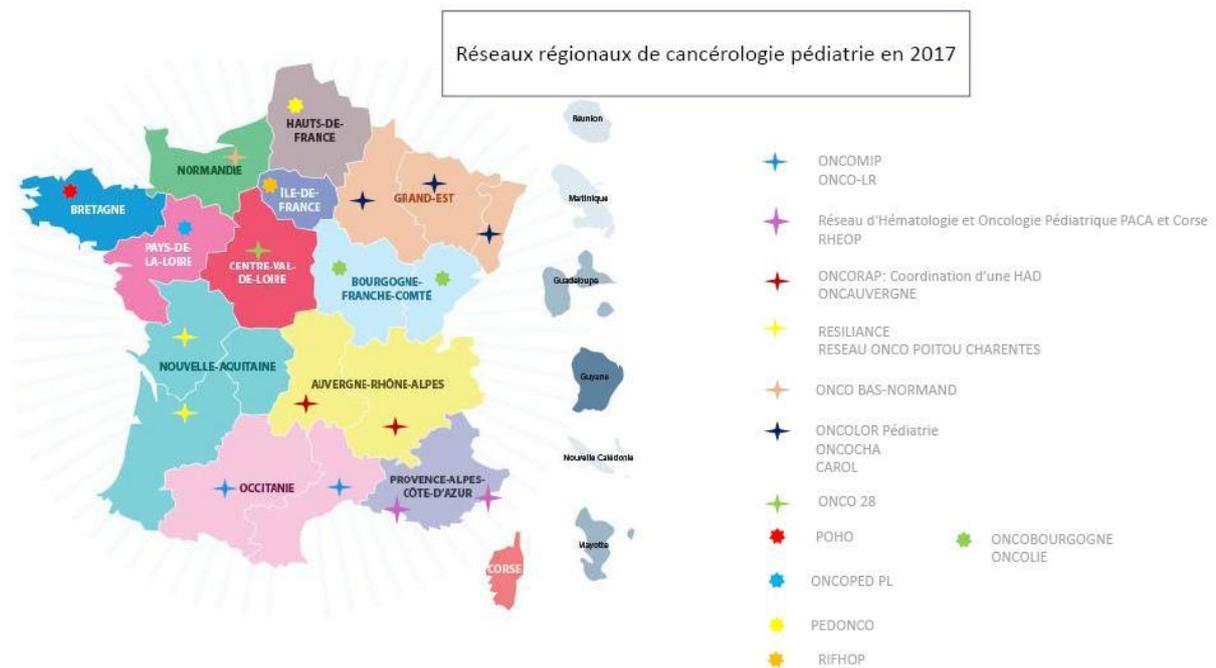


Figure 5 : Carte nationale des réseaux Onco-Pédiatriques

Par ailleurs, chaque centre spécialisé doit appartenir à une organisation hospitalière interrégionale de recours en oncologie pédiatrique, identifiée par l'INCa après appels à candidatures (figure 6). Ces organisations hospitalières interrégionales de recours en oncologie pédiatrique, au nombre de sept, ont pour objectif de garantir l'équité d'accès aux soins sur le territoire pour tous les patients de moins de 18 ans :

- En soumettant systématiquement tout dossier de patient de moins de 18 ans susceptible d'être atteint d'une pathologie maligne à la concertation pluridisciplinaire pédiatrique interrégionale, dont le niveau d'expertise sera assuré par une masse critique de dossiers ;
- En identifiant des filières de prise en charge pour cinq techniques ou pathologies nécessitant une expérience et/ou un plateau technique très spécialisé (greffes de cellules souches hématopoïétiques, tumeurs de l'appareil locomoteur, tumeurs cérébrales, mise en œuvre des essais précoces et radiothérapie) ;
- En contribuant à l'amélioration des connaissances en recherche clinique en suivant l'inclusion, au sein des essais cliniques, des patients de moins de 18 ans traités dans les établissements de l'inter-région (28).

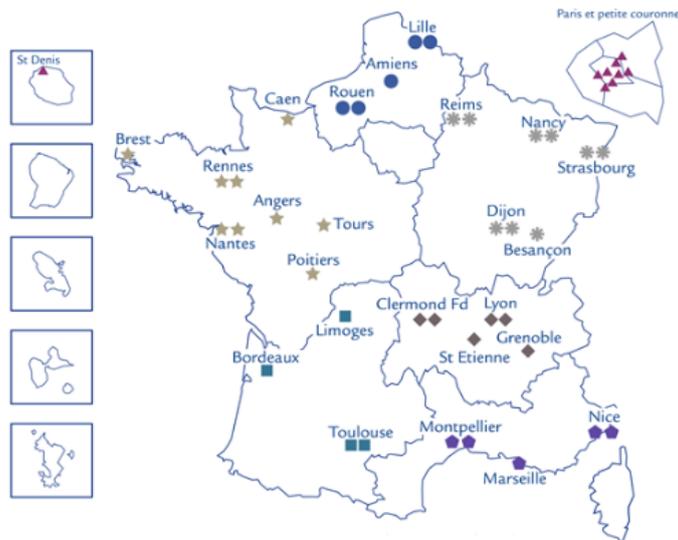


Figure 6 : Les établissements de santé des 7 organisations hospitalières interrégionales de recours en oncologie pédiatrique

III.1.1. Le réseau de santé pédiatrique RESILIAENCE

RESILIAENCE (acronyme de Recherche Enseignement Soins Information Lutte et Initiatives pour les Adolescents et ENfants atteints de CancEr) est un des réseaux pédiatriques de la région Nouvelle-Aquitaine. La coordination du réseau est assurée par un médecin coordonnateur assisté d'une équipe de puéricultrice, d'assistante sociale, de psychologue et neuropsychologue (30).

Le centre spécialisé autorisé par l'ARS est l'unité d'hémo-oncologie pédiatrique de l'hôpital des enfants sur le site Pellegrin du CHU de Bordeaux. Cette structure, susceptible d'apporter une réponse médicale 24 heures / 24, est organisée avec l'aide d'un cadre de santé autour de 10 médecins et d'un pharmacien, d'une puéricultrice, de deux assistantes sociales, de deux psychologues et d'une enseignante (31).

Chaque enfant pour lequel un diagnostic de cancer est posé bénéficie d'une prise en charge initiale dans le service d'Oncohématologie du CHU de Bordeaux. Ceci permet une confirmation de diagnostic et la mise en place d'un plan personnalisé de soins basé sur les protocoles nationaux ou internationaux en cours. Le traitement est alors initié dans le centre de référence pour vérifier son efficacité initiale et sa tolérance générale.

Le réseau se charge d'organiser les suites de prise en charge au plus près du domicile grâce aux services de pédiatrie des centres hospitaliers de périphérie, qui pourront administrer des phases codifiées de chimiothérapie, assurer la prise en charge des inter-cures, participer à la surveillance, favoriser la réinsertion, voire accompagner les enfants en fin de vie.

IV. Risques d'erreurs médicamenteuses

D'après l'ANSM, l'erreur médicamenteuse est définie comme l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte survenue au cours du processus de soins, impliquant un médicament

qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient (32). Ces erreurs peuvent intervenir à toutes les étapes de la prise en charge du patient, que ce soit la prescription, la délivrance, la préparation, l'administration ou le suivi thérapeutique ; la cause de ces erreurs peut être intrinsèque au médicament (problème de conditionnement, de ressemblance d'appellation avec une autre spécialité (look alike...) ou au circuit de prise en charge thérapeutique mis en place autour du patient.

Cela peut donc se traduire par une erreur de posologie ou de concentration, une confusion entre deux médicaments ou deux voies d'administration, une durée d'administration inappropriée, une durée de traitement erronée, voire une inversion de patients.

Selon Van den Bemt et Egberts, les erreurs médicamenteuses peuvent être rassemblées en cinq classes principales (33), chacune d'elles regroupant plusieurs types d'erreurs :

- 1) Erreurs de prescription : erreurs survenant durant le processus de sélection ou de prescription d'un médicament ainsi que lors du monitoring d'un traitement (erreur de dose, mauvais choix du médicament, absence de prise en compte d'une allergie connue) ; elles sont plus particulièrement le fait des médecins.
- 2) Erreurs de transcription : erreurs survenant lorsqu'un infirmier retranscrit ou interprète de manière erronée un ordre médical. L'informatisation limite ce type d'erreur avec une prescription médicale obligatoire.
- 3) Erreurs de dispensation : erreurs survenant lors de la délivrance des médicaments (mauvais produit, posologie erronée) ou de leur préparation (par exemple sélection erronée du médicament, incompatibilité avec un diluant, prélèvement d'une dose incorrecte). Les erreurs de délivrance sont commises par la pharmacie ; celles concernant la préparation peuvent être dues à la pharmacie ou au personnel soignant.
- 4) Erreurs d'administration : erreurs survenant lorsqu'un infirmier ou un médecin se trompe en administrant son traitement à un patient ou lorsque le patient lui-même n'est pas compliant. Elles peuvent être subdivisées en plusieurs catégories : omission d'une dose ou d'un traitement ; ajout d'un traitement non prescrit ou d'une dose supplémentaire ; erreur de forme galénique ; erreur de voie d'administration ; erreur de technique d'administration ; erreur de dose ; compliance inadéquate ; horaire d'administration non respecté ; fréquence d'administration incorrecte ; déficiences dans l'équipement.
- 5) Erreurs « transversales » : erreurs survenant à l'interface entre différents environnements de soins tel que l'interface l'hôpital - ville ; elles peuvent apparaître surtout lors de l'entrée d'un patient à l'hôpital ou au moment de sa sortie.

Tous ces types d'erreurs peuvent se retrouver dans la prise en charge des patients cancéreux et pédiatriques.

IV.1. Les erreurs en lien avec la prescription de chimiothérapie

IV.1.1. Les erreurs de prescription de chimiothérapie

Les traitements de chimiothérapie sont particulièrement à risque du fait de leur chronologie d'administration complexe et de leur marge thérapeutique étroite (34).

D'après une méta-analyse publiée par la revue médicale Lancet en 2018 les erreurs médicamenteuses impliquant des chimiothérapies sont estimées entre 1 et 4 pour 1000 prescriptions et concernent au moins 1 à 3% des patients, adultes et enfants confondus (35).

Une autre méta-analyse publiée par Meisenberg *et al.* (36) concluent que le passage des prescriptions manuscrites aux prescriptions pré-imprimées puis informatisées fait respectivement chuter l'incidence des erreurs susceptibles de causer des dommages de 4,2 % à 1,5 % et 0,1 %.

IV.1.2. Informatisation des prescriptions

IV.1.2.1. Les logiciels d'aide à la prescription

Depuis plusieurs années, avec l'arrivée de l'informatisation, de nombreux logiciels d'aide à prescription (LAP) ont été développés et mis sur le marché. La condition *sine qua none* à cette commercialisation est l'obtention d'un marquage CE puisque la Cour de Justice de l'Union Européenne (CJUE), dans sa décision du 7 décembre 2017, considère les LAPs comme des dispositifs médicaux. Ils sont de fait rattachés aux signalements de matériovigilance. Parallèlement, une certification de ces logiciels par la HAS est fortement recommandée même si elle reste actuellement facultative. Cette certification permet d'attester que le logiciel répond aux critères de qualité et de sécurité tels que ceux définis par la HAS (information sur le patient, information sur le médicament, affichage des médicaments, prescription, sécurité des données...).

Ces logiciels ont pour objectifs de diminuer les risques d'erreurs (suppression des étapes de retranscription, de déchiffrement de l'écriture manuscrite) et d'améliorer la qualité de la prescription (protocoles paramétrés avec les traitements anticancéreux et leur posologie, les traitements annexes tels les antiémétiques, l'hydratation...) tout en facilitant le travail du prescripteur (calcul de dose automatique selon les paramètres biométriques, historique de traitement informatisé accessible). L'arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé mentionne que « l'informatisation des processus de prise en charge médicamenteuse est une des conditions essentielles de sa sécurisation ».

Ils permettent en outre d'harmoniser les prescriptions dès lors qu'un patient est suivi successivement par plusieurs praticiens.

IV.1.2.2. Apport des logiciels d'aide à la prescription

Les LAPs ont démontré leur intérêt dans la diminution des risques liés à la prescription d'anticancéreux par rapport à une prescription écrite ou manuelle (37). Kim *et al* ont conclu lors d'une étude dans un centre académique aux Etats Unis qu'après déploiement d'un LAP, les ordonnances de chimiothérapie pédiatrique présentaient moins (38) :

- De posologies incorrectes,
- De calculs de doses incorrects,
- De calculs ou relevés de doses cumulées manquants,

Dans le cas de la cancérologie et des médicaments anticancéreux, la prescription, la préparation, la dispensation et l'administration informatisée des chimiothérapies au sein d'un seul logiciel apparaissent comme un socle indispensable à la sécurisation du circuit du médicament (39). En France, plusieurs logiciels spécialisés dans la pratique oncologique ont été développés dans ce sens. C'est le cas notamment des logiciels Chimio® (Computer engineering) ou ASCLEPIOS® (groupe Alma).

IV.1.2.3. Risques d'erreurs générés par les logiciels d'aide à la prescription.

L'arrivée de ces LAPs fait apparaître une nouvelle typologie d'erreurs (40). Ces erreurs peuvent être par exemple une erreur de dose par faute de frappe ou une erreur d'inclusion causé par un nom de protocole inadapté ou imprécis.

En effet l'utilisation de LAPs en chimiothérapie nécessite, en amont de la prescription par le médecin, un paramétrage individuel de chaque molécule en termes de spécialité rattachée, de posologie, de concentration, d'unités de prescription (mg, mg/kg, mg/m²), de stabilité et condition de conservation avant et après reconstitution ou préparation, de solvants de reconstitution ou de dilution autorisés et de mention de dose maximale par prise ou cumulée. Le paramétrage se poursuit en associant, dans le respect des séquences prédéfinies, tous les médicaments intervenant dans le protocole en mentionnant respectivement leur voie et durée d'administration. Les traitements annexes (antiémétiques, hydratation, ...) ainsi que des informations importantes à vérifier avant l'instauration du protocole chez un patient peuvent également être protocolisées informatiquement. Ce paramétrage est généralement réalisé par le pharmacien éventuellement aidé par le médecin. Cette étape critique nécessite généralement une relecture attentive avant validation finale par le pharmacien et le médecin. L'inclusion d'un patient dans un protocole et la prescription de sa chimiothérapie devient alors possible.

En cas d'erreur dans ce paramétrage, ce défaut est répété pour chaque patient, pour chaque cure, voire plusieurs fois au sein d'une même cure puisque certains médicaments peuvent être prescrits plusieurs jours différents dans un même cycle.

Aita *et al.*, dans leur étude rétrospective effectuée dans un centre hospitalier italien ont identifié un taux d'erreur médicamenteuse de chimiothérapie de 20% (167 prescriptions informatisées sur 835). La majorité était générée par un défaut de programmation des protocoles dans le LAP (41). Dans cette étude les prescriptions incomplètes étaient les plus fréquentes (66%), suivies des prescriptions incorrectes et inappropriées (28% et 6%, respectivement).

Parallèlement à ces erreurs liées au paramétrage du protocole, d'autres erreurs apparaissent directement imputables à l'utilisation de l'outil informatique. Walsh *et al.* (42) trouvent, après analyse de 6 916 ordonnances de médicaments pédiatriques un taux de 10 erreurs pour 1000 jours-patients, (dont 3,6 erreurs graves pour 1000 jours-patients), erreurs dont certaines étaient imputées à une mauvaise sélection dans le menu déroulant ou à des erreurs de saisie au clavier.

Nous constatons ainsi que les LAPs ont créé de nouvelles sources d'erreurs liées à l'utilisation de cet outil informatique.

IV.2. Erreur en lien avec la préparation de chimiothérapies

La préparation des chimiothérapies anticancéreuses apparaît comme une étape cruciale dans la prise en charge des patients atteints de cancer, tant pour l'efficacité de la prise en charge que pour la sécurité du patient. Cet impératif de sécurisation de la production prend véritablement naissance dans les années 1980 avec la volonté de centraliser, au niveau d'une PUI, toutes les préparations. Si à l'origine cette centralisation visait une légitime volonté de protéger le personnel soignant des services de soins exposés à ces molécules toxiques, elle a depuis permis aux pharmaciens de réfléchir de façon proactive sur les points critiques à sécuriser dans le circuit de fabrication des chimiothérapies. Cela s'est traduit par des demandes de moyens humains formés et habilités au poste de préparation des cytotoxiques. Parallèlement, un déploiement d'outils garantissant la stérilité (isolateur ou hotte) implantés dans des Zones à Atmosphère Contrôlée a été effectué. Pour parer les erreurs de préparation, des logiciels permettant l'automatisation et la standardisation des fiches de reconstitution et de préparation, papier ou dématérialisées, ont été développés. La mise en place et le développement d'outil de contrôle remplaçant le double contrôle visuel (gravimétrique, spectrophotométrique, vidéo-contrôle, ...) puis d'outils de préparation robotisée dans un environnement aseptique sont plus récemment apparus. Pour encadrer ce processus de fabrication, une culture du risque avec la mise en place d'un système d'assurance qualité s'est progressivement instaurée.

Concernant le circuit de production des chimiothérapies, de nombreux retours d'expériences décrits dans la littérature énoncent des événements indésirables tels que des erreurs de produit, de dose, de solvant, d'étiquette patient, etc... (43) Bateman et al. (44) ont analysé les relevés d'erreurs liées à la préparation de produits aseptiques dans les pharmacies hospitalières signalées pendant 4 ans en Grande Bretagne. Les résultats de cette étude montrent que le nombre le plus important de signalement concernent des préparations cytotoxiques pour adultes (40 %) et que l'erreur la plus fréquemment repérée était une erreur d'étiquetage (34,2 %). Dans cette même étude, les auteurs concluent que les erreurs de préparation de chimiothérapies pédiatriques et de nutriments parentéraux pédiatriques étaient les préparations pour lesquelles le niveau de préjudice pour les patients était le plus important. Ces erreurs, qu'elles aient entraîné des conséquences avérées ou potentielles, graves ou minimales, pour le patient renforcent la nécessité de sécurisation de ce circuit.

C'est dans ce contexte que le législateur s'est saisi de cette problématique sécuritaire en y posant un cadre réglementaire opposable.

IV.2.1. Recommandations et textes opposables

Plusieurs textes réglementaires visent à encadrer la réalisation de préparations de chimiothérapie.

En premier lieu, l'article L5216-1 du code de la santé publique (CSP) notifie clairement la préparation, le contrôle et la dispensation de médicaments comme des missions de la pharmacie à usage intérieur.

L'article L. 5121-1 du CSP décrit ensuite la notion de préparation pharmaceutique. Elle s'oppose aux spécialités pharmaceutiques, qui sont fabriquées industriellement. Derrière cette notion de préparation pharmaceutique, il est possible de distinguer 3 types de préparation :

- Les préparations officinales sont des médicaments préparés en pharmacie d'officine (officine de ville), inscrits à la pharmacopée ou au formulaire national, et destinés à être dispensés directement aux patients de cette pharmacie.
- Les préparations hospitalières sont préparées à l'avance et en séries, par une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé ou par l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé et sont dispensées pour un ou plusieurs patients, sur prescription médicale, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée.
- Les préparations magistrales réalisées pour un patient déterminé et selon une prescription médicale, en raison de l'absence de spécialité disponible ou adaptée, Elles sont préparées par une pharmacie d'officine ou par une pharmacie à usage intérieur.

La réalisation de préparations de chimiothérapie relève de cette dernière définition puisque adaptée à chaque patient en fonction de critères biométriques, de la fonction rénale et de l'état général ; ces paramètres gouvernent la possibilité de concession à la posologie théorique calculée.

La préparation d'anticancéreux injectables doit également répondre au critère de stérilité des préparations magistrales tel qu'il est défini dans la Pharmacopée Européenne.

La préparation d'anticancéreux injectables doit obligatoirement être centralisée au niveau d'une PUI comme le mentionne pour la première fois la circulaire DGS/DH/AFS n° 98-213 du 24 mars 1998 relative à l'organisation des soins en cancérologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés. Cette circulaire précise en effet que les sites de référence en cancérologie et les sites orientées vers la cancérologie disposent d'un plateau technique comportant "*une pharmacie assurant la fourniture et la préparation centralisée des médicaments anticancéreux*".

Cette notion de centralisation est reprise dans les critères d'agrément définis par l'Institut national du cancer dans son avis du 20 juin 2008 que les établissements pratiquant la cancérologie doivent satisfaire conformément aux dispositions de l'article R. 6123-87 du Code de la Santé Publique (CSP) (45) : « *la préparation des anticancéreux est réalisée sous la responsabilité d'un pharmacien, dans des locaux dédiés, sous isolateur ou sous une hotte à flux d'air laminaire vertical avec évacuation vers l'extérieur* ».

Puis, le décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 (46) relatif aux Pharmacies à Usage Intérieur, a imposé le renouvellement tous les cinq ans de l'autorisation octroyée par l'ARS pour la réalisation de préparations magistrales stériles à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement puisque cette activité est listée comme comportant des risques particuliers.

Toutes les opérations de préparation d'anticancéreux injectables stériles doivent également être effectuées dans le respect de l'arrêté du 6 avril 2011 et la circulaire n° DGOS/PF2/2012/72 du 14 février 2012 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse.

Il est rappelé que cette prise en charge médicamenteuse est un processus combinant des étapes pluridisciplinaires et interdépendantes visant un objectif commun : l'utilisation sécurisée, appropriée et efficiente du médicament chez le patient pris en charge par un établissement de santé.

Enfin, l'article L. 5121-5 du code de la santé publique (CSP) précise que la préparation de médicaments doit être réalisée en conformité avec des Bonnes Pratiques de Préparations publiées par l'ANSM.

Les Bonnes Pratiques de Préparation décrivent les principes et lignes directrices de fabrication concernant les médicaments à usage humain. Actuellement les Bonnes Pratiques de Préparation en vigueur sont celles de 2007 dont la décision d'application a été publiée au Journal Officiel (JO du 21/11/2007). Très complètes, elles mentionnent les prérequis en termes de locaux, d'équipement, contrôles, hygiène, transport, gestion des risques, formation et personnel. Ce texte de référence, destiné aux pharmaciens de ville et aux pharmacies à usage intérieure des établissements de santé, est opposable pour garantir la qualité de leurs préparations pharmaceutiques.

Concernant la spécificité du circuit des chimiothérapies, les BPP couvrent l'intégralité des étapes de la préparation via les chapitres 6 « Préparations de médicaments stériles » et 7 « Préparations de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement » mentionnées dans les lignes directrices particulières.

Une version 2019 des BPP est actuellement disponible sur le site de l'ANSM bien que sa décision d'application ne soit pas encore publiée au Journal Officiel. Cette version tend vers une harmonisation avec le guide européen des Bonnes Pratiques de Fabrication publié par la Commission Européenne.

IV.2.2. Autres ressources non opposables

En complément aux BPP, plusieurs associations ou sociétés savantes émettent des recommandations accompagnant le pharmacien pour cette mise en conformité. Ces sources sont largement appliquées et reconnues même si elles ne sont pas opposables. C'est le cas de celles émises par la Société française de Pharmacie Oncologique (SFPO) ou le Gerpac - « European Society of Hospital Pharmaceutical Technologies.

IV.2.2.1. La Société Française de Pharmacie Oncologique

La SFPO est une association savante qui rassemble les pharmaciens spécialisés dans la prise en charge des traitements oncologiques et émet des recommandations destinées aux pharmaciens responsables d'Unités de Reconstitutions de Cytostatiques (URC).

Il peut s'agir de développer des référentiels de bonnes pratiques spécifiques à la pharmacie oncologique (adaptations des ressources liées à la pharmacie oncologique, recommandations concernant les stabilités des anticancéreux) ou de participer à la formation continue des professionnels de santé dans le domaine de la pharmacie oncologique.

Elle émet notamment des recommandations concernant les préparations de médicaments anticancéreux injectables ou apparentés, les reconstitutions aseptiques, les mises en forme par transfert stérile ainsi que les modalités de mise en œuvre de la pharmacie clinique oncologique. Ces recommandations ont été largement utilisées avec plus de 70 % des pharmaciens confirmant que ces recommandations correspondaient à leurs attentes vis-à-vis de la sécurisation du circuit des anticancéreux injectables (47).

IV.2.2.2. Gerpac - European Society of Hospital Pharmaceutical Technologies

Le GERPAC (Groupe d'Evaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée) est une association scientifique créée par des pharmaciens hospitaliers, des universitaires et des chercheurs en 1998 qui a pour objet la diffusion des connaissances techniques et des compétences nécessaires au développement des protections biologiques et physico-chimiques dans le domaine hospitalier pharmaceutique concernant la préparation des médicaments toxiques comme les anticancéreux.

Le GERPAC est une société savante ayant pour objet la promotion des connaissances scientifiques à travers l'élaboration de recommandations de bonnes pratiques, le développement de la recherche, la formation initiale et le développement professionnel continu. A ce titre il est possible d'accéder en accès libre à des quiz ou des outils de simulation de réalité virtuelle dédiés à la formation des opérateurs.

IV.3. Erreurs en liens avec l'administration de chimiothérapie

Selon le guichet des erreurs médicamenteuses de l'AFSSAPS, 57% des erreurs médicamenteuses déclarées sont des erreurs d'administration. Parmi les causes d'erreurs d'administration nous pouvons citer l'interruption de tâche dont la fréquence peut atteindre 6,7 par heure par infirmier (48). La HAS a notamment publié un guide d'amélioration de la sécurisation de l'administration des médicaments (49) en 2012 pour prévenir la survenue de ces erreurs médicamenteuses. Ce guide vise à garantir la bonne administration du médicament selon la règle des 5B : « le Bon médicament, à la Bonne dose, par la Bonne voie d'administration, au Bon moment et au Bon patient ».

En matière de chimiothérapie, Khawaldeh *et al.* (50) ont relevé jusqu'à presque 20 % d'erreurs d'administration et 48 % de fautes d'asepsie. Des données similaires apparaissent dans l'étude de Dhamija *et al.* (51) lors d'un audit observationnel sur l'administration de chimiothérapie par perfusion chez les patients pédiatriques hospitalisés. Dans cette étude, un taux d'erreurs d'administration de 14% est relevé, la plupart relevant d'un défaut de temps de perfusion correct. Pour pallier ce type d'erreur, des logiciels d'aide à l'administration des médicaments anticancéreux interfacés avec les logiciels de prescription des chimiothérapies permettent la pré-programmation des pompes pour les chimiothérapies ainsi que la traçabilité automatique des administrations. C'est par exemple le cas d'Onco Safety® (Laboratoire B Braun).

Ulas *et al.* (52) ont quant à eux relevé que l'erreur la plus fréquente était le non-respect des séquences d'administration des différents produits de chimiothérapie. L'oubli de filtre sur des lignes à perfusion est également un incident d'administration décrit. Les particules issues des dispositifs médicaux de perfusion, de poudre insuffisamment reconstituée en solution, pouvant

induire ou aggraver des syndromes de réponse inflammatoire, générer une thrombose, altérer la microcirculation ou moduler la réponse immunitaire (53). Paradoxalement, Ronsley *et al.* concluent leur étude en suggérant que l'utilisation de la filtration en ligne peut être associée à une fréquence accrue de réactions d'hypersensibilité à l'étoposide chez les patients pédiatriques cancéreux (54).

Un autre type d'erreur d'administration relève des problèmes d'identité du patient (55). Fyhr *et al.* (56) ont trouvé que l'administration par les infirmières au mauvais patient représentait 8% des erreurs graves notifiées de 1996 à 2008 au niveau national en Suède. Pour réduire ce type d'erreur d'identification, des éditeurs de logiciel ont développé des systèmes d'identification par code-à-barres, data matrix ou radiofréquence (RFID). L'utilisation de terminaux portables communiquant en temps réel permet le contrôle en direct de l'administration de la bonne chimiothérapie au bon patient en s'assurant de la concordance entre l'identité du patient (bracelet avec code à barres ou data matrix) et la poche attendue de chimiothérapie (code à barres ou data matrix sur l'étiquette).

Enfin, l'une des erreurs les plus dramatiques est l'erreur de voie d'administration dont l'administration intrathécale non attendue. Un focus particulier est fait sur ce risque.

IV.3.1. Focus sur l'administration par voie intrathécale

Une injection intrathécale ou intrarachidienne ou spinale consiste à injecter un médicament au niveau lombaire, dans l'espace sous-arachnoïdien (entre l'arachnoïde et la pie-mère) qui contient le liquide céphalo-rachidien (LCR) (figure 7).

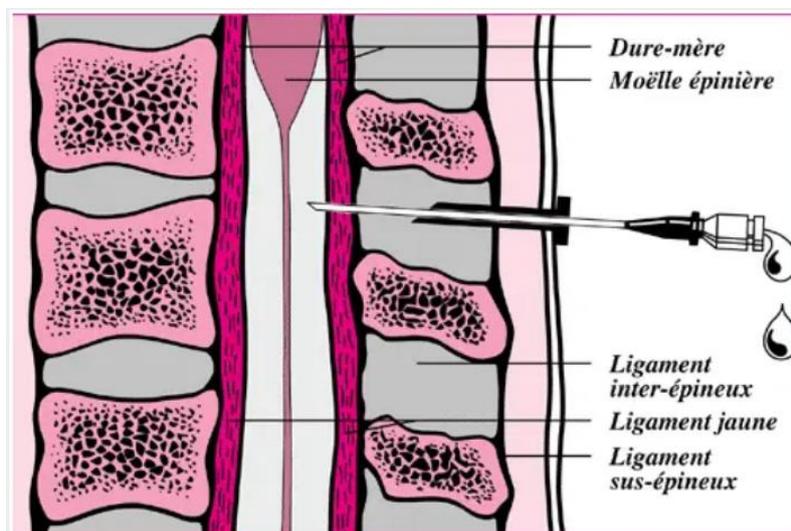


Figure 7 : Schéma de la voie intrathécale

Il est possible de réaliser une administration sur toute la longueur de l'axe neural. Cependant, il est préconisé d'effectuer l'injection au niveau lombaire pour ne pas risquer d'endommager la moelle épinière puisque celle-ci s'arrête aux vertèbres L1 L2.

Cette voie d'accès est considérée par l'ANSM comme une voie à haut risque étant donné le risque d'injection IT de produit destiné à la voie IV (57) et le risque microbiologique par contamination du LCR.

IV.3.2. Les erreurs médicamenteuses en lien avec l'administration intrathécale

Au cours de certaines cures, des chimiothérapies administrées par voie intrathécale (IT) sont associées à des traitements par voie intraveineuses (IV). Il est même courant qu'une même molécule telle que l'aracytine soit prescrite successivement sur les 2 voies dans le même protocole ; c'est le cas notamment des traitements des leucémies en oncopédiatrie.

Le risque d'injection IT de produits destinés à la voie IV décrit par l'ANSM concerne particulièrement les produits caractérisés par une neurotoxicité majeure comme la vincristine. L'injection IT accidentelle de cette dernière molécule a causé au moins 25 décès (58).

Le risque de cette voie ne se limite cependant pas à ce médicament. En effet la littérature mentionne également d'autres erreurs médicamenteuses d'injection accidentelle par voie IT : vindésine (59), PEG-asparaginase (60), bortezomib (61), daunorubicine (62), dactinomycine (63), doxorubicine (64,65) ainsi que des surdosages de médicaments pourtant prévus en IT (méthotrexate (66–79) et cytarabine (80)). Certains de ces « cases reports » ont abouti aux décès de patients après injection IT de vindésine et daunorubicine ou de bortezomib. La littérature décrit également le cas de 2 décès après surdosage de méthotrexate administré par voie IT même si, dans la plupart des cas décrits, ce surdosage se traduit par une neurotoxicité réversible.

IV.3.3. Gestion des risques de l'injection intrathécale

Les erreurs d'injections par voie IT font d'ailleurs partie de la liste des événements qui ne devraient jamais arriver. Cette liste, qui constitue une priorité en termes de sécurisation de la prise en charge des patients, a été élaborée à partir de la démarche des « never events » du National Health Service en Grande-Bretagne et des accidents survenus en France. L'ANSM a participé à l'élaboration de cette liste et met en ligne sur son site Internet un dossier thématique au regard de chacun de ces événements non admissibles.

Plusieurs OMEDIT ont également participé à la prévention de ces événements et notamment des erreurs d'injection intrathécale. Elles ont largement diffusé différentes recommandations concernant la prescription, la préparation, le transport, le stockage et l'administration pour éviter ces événements (tableau 2) (57).

Tableau 2 : Recommandations OMEDIT pour éviter les injections IT inopinées

Prescription	Préparation
<ul style="list-style-type: none"> • Établir la liste des prescripteurs habilités à prescrire et à pratiquer des injections intrathécales. • Se référer à des protocoles validés • Avoir des protocoles qui séparent les heures d'injection des produits destinés aux voies IV et intrathécaux • Standardiser les pratiques de prescription • Rédaction en DCI + voie d'administration en toutes lettres (sans abréviation) • Pas de zéro après un point décimal • Jamais de prescription verbale • Afficher la liste des médicaments autorisés par voie intrathécale dans les services où elle est pratiquée 	<ul style="list-style-type: none"> • Diluer les vinca-alcaloïdes et les médicaments contre-indiqués pour la voie intrathécale dans des poches • Faire préparer toutes les chimiothérapies intrathécales par la pharmacie • Séparer les circuits de préparation. • Étiqueter lisiblement les seringues avec le nom du médicament et la voie d'administration devant être utilisée • Disposer d'étiquettes pré-imprimées indiquant "pour voie INTRATHÉCALE" • Faire contrôler la conformité de l'étiquetage des préparations intrathécales = double vérification indépendante
Transport	
<ul style="list-style-type: none"> • Pour un même malade, prévoir un approvisionnement des préparations en deux temps : un circuit pour les intrathécales et un circuit pour les intraveineuses • Mettre en place des accusés de réception lors de la livraison dans les services d'oncologie • Utiliser un container de transport dédié aux préparations intrathécales 	
Stockage	Administration
<ul style="list-style-type: none"> • Bannir tout médicament anticancéreux ou neurotoxique des salles de soins, d'exams ou d'interventions où des ponctions lombaires sont pratiquées. • Retirer des armoires de ces services tous les médicaments contre-indiqués par voie intrathécale (pas de dotation). • Stocker les préparations dans un endroit séparé (bac dédié et étiqueté). • Ne pas stocker les préparations au lit du malade. • Minimiser au maximum le temps de stockage dans le poste de soins : livraison des préparations intrathécales au plus près du moment prévu d'injection 	<ul style="list-style-type: none"> • Instaurer une procédure de double lecture à haute voix de l'étiquette des produits avant l'administration • Dissocier dans le temps l'administration intraveineuse de vinca-alcaloïdes et l'administration intrathécale d'autres anticancéreux • Veiller à ne jamais disposer sur le même plateau de soin des préparations destinées à la voie intrathécale avec d'autres préparations injectables • Déconditionner au lit du patient le sachet contenant la ou les préparation(s) destinée(s) à la voie intrathécale

Partie 2 : Etude observationnelle de la cohérence des pratiques de prescription informatisée et de préparation des médicaments anticancéreux au sein du réseau RESILIAENCE

I. Objectifs de l'étude

La sécurisation de la prise en charge des enfants sous chimiothérapie entre le centre de référence et les centres périphériques fait partie des objectifs prioritaires du réseau RESILIAENCE. La littérature nous a montré que la prescription et la préparation des médicaments et *a fortiori* des médicaments anticancéreux représentent deux points critiques susceptibles de générer des risques majeurs.

Nous avons centré notre étude observationnelle sur le versant pharmaceutique de la prise en charge de la population pédiatrique dans les centres selon deux approches :

- L'homogénéité du circuit des chimiothérapies :

Dans un premier temps, nous avons comparé la partie du circuit des anticancéreux dans laquelle intervenait la pharmacie à partir des observations réalisées dans les différents centres réalisant des chimiothérapies pédiatriques. Cet état des lieux a donc concerné le paramétrage de base du logiciel, la prescription médicale informatisée, la validation pharmaceutique de la prescription, la préparation, le transport, le contrôle et prévention des risques d'administration. Les étapes plus générales du circuit non directement centrées sur le patient telles que les achats, commandes, stockage des spécialités, gestion des déchets n'ont pas été abordées.

- L'homogénéité du codage des protocoles :

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés au codage des protocoles avec comme objectif de vérifier la concordance entre le paramétrage de protocole fait au CHU et celui réalisé par chaque centre, chacun ayant ses propres pratiques de codages protocolaires. Comme il n'était pas envisageable de comparer tous les protocoles de pédiatrie, nous avons réalisé un focus sur le protocole français CAAL F01 traitant les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant. Ce protocole offre l'avantage d'être le plus utilisé en oncopédiatrie et, par la même, d'être présent dans chaque centre du réseau.

Le préalable à cette comparaison a été bien sûr de vérifier la concordance entre le protocole tel qu'il est mentionné dans l'essai clinique et le protocole paramétré au CHU.

Ce contrôle d'homogénéité a été rendu possible par le fait que l'ensemble des établissements du réseau RESILIAENCE travaillent avec le logiciel Chimio® créé par l'éditeur français Computer Engineering.

II. Etude comparative des circuits des anticancéreux observés

II.1. Méthodologie mise en œuvre pour la sélection des centres visités

II.1.1. Sélection des centres visités

Comme vu précédemment le CHU de Bordeaux ainsi que 12 centres hospitaliers de proximité font partie du réseau RESILIAENCE. Cependant, le Centre Hospitalier de Bergerac sous-traitant la préparation des chimiothérapies au Centre Hospitalier de Périgueux, nous ne l'avons pas inclus dans l'étude. Au vu du faible nombre de centres restants, nous avons pris le parti de ne pas limiter le périmètre de l'état des lieux et de tous les inclure dans l'étude.

Après sollicitation des 11 centres par écrit en leur expliquant les motivations de l'étude, tous les pharmaciens responsables des unités de préparation de médicament anticancéreux injectables ont donné leur accord pour être rencontrés sur site, après prise de rendez-vous.

II.1.2. Elaboration de l'outil de recueil des observations

La construction de notre questionnaire s'est effectuée en plusieurs étapes :

Dans un premier temps, nous avons élaboré, après avoir effectué une revue de la littérature (données BPP, recommandations de la SFPO), des énoncés d'items de questionnaire en nous limitant à la partie du circuit de prise en charge susceptible de nécessiter une intervention pharmaceutique (paramétrage du logiciel, prescription, validation pharmaceutique et préparation, administration).

L'étape suivante a consisté à ce qu'un groupe pilote, composé de 3 pharmaciens volontaires appartenant au réseau RESILIAENCE, établissent une sélection d'items complémentaires adaptés aux particularités de l'oncopédiatrie. Les items sélectionnés ont été regroupés en 5 dimensions exploratoires précédemment citées. Une validation qualitative a été réalisée en testant le questionnaire sur deux centres volontaires. Après ces deux tests, le questionnaire a été validé (Annexe 1). L'outil développé est un questionnaire composé de 31 items, répartis donc en 5 dimensions exploratoires.

Nous avons opté pour des questions à choix fermé. Cela permet d'obtenir un taux de réponse plus élevé et facilite l'analyse du questionnaire (81). Le recueil des données a été réalisé par entretien en présentiel avec les responsables des différentes unités de production du réseau. Cela permettait un échange fluide entre les différents acteurs et de discuter des différents points en temps réel.

Les résultats des observations ont été compilés par thème et discutés en regard des référentiels en vigueur.

II.2. Résultats

II.2.1. Typologie des centres

Les différents sites du réseau ont une activité de production de préparation très hétérogène. En effet le nombre de chimiothérapies préparées dans chaque centre, toutes spécialités confondues, est compris entre 1 420 et 28 500 par an (tableau 3).

Hormis le site Pellegrin du CHU de Bordeaux qui dispose d'un service dédié à l'oncopédiatrie, les autres Centres Hospitaliers préparent proportionnellement très peu de chimiothérapies pédiatriques. En effet, en 2019, une précédente étude a montré que la part d'activité de chaque centre dédié à l'oncopédiatrie, hormis au CHU de Bordeaux, était très marginale puisque de l'ordre de 1.07% +/- 0.98%.

Tableau 3 : Activité annuelle des unités de préparation d'anticancéreux du réseau RESILIAENCE

Centre	Nombre total de préparations	Nombre de préparations pédiatriques	Préparations pédiatriques (%)
Agen	12 789	109	0,85
Angoulême	16 000	20	0,13
Bayonne	26 768	389	1,45
Bordeaux (Site Pellegrin)	9 197	5 542	60.26
Dax	13 031	18	0,14
La Rochelle	28 500	48	0,17
Libourne	17 096	76	0,44
Mont-de-Marsan	14 786	159	1,08
Pau	16 500	235	1,42
Périgueux	11 478	185	1,61
Rochefort	4 286	47	1,10
Saintes	16 000	132	0,83

Le nombre de nouveaux patients pris en charge chaque année par le réseau est d'environ 130. Au vu de la part marginale d'activité que cela représente en termes de préparation de molécules anticancéreuses, il semble évident que ce circuit requiert une attention toute particulière.

Le CHU de Bordeaux joue ici son rôle de support par l'organisation et la coordination de la continuité de la prise en charge du patient en relation avec les structures de proximité. Il participe également à la formation des centres de proximité (3).

II.2.2. Analyse du questionnaire par catégorie

Comme décrit précédemment, le questionnaire est recoupé en 5 catégories : paramétrage, prescription, validation et préparation, transport et administration. Celles-ci seront abordées successivement.

II.2.2.1. Le paramétrage du logiciel

Comme vu précédemment, il est maintenant acquis que l'informatisation permet d'éviter de nombreuses erreurs tout le long des différentes étapes du circuit des chimiothérapies. Cependant, l'informatisation n'offre pas une sécurité absolue puisque certaines erreurs générées par l'outil informatique, ont déjà été mises en évidence. C'est dans ce cadre que le pharmacien joue un rôle clé dans la maîtrise de ce risque : il est garant du bon paramétrage du logiciel, de la mise en œuvre de tests avant installation en base de production lors de la livraison d'une nouvelle version par l'éditeur, de la mise en place de verrous de sécurité à différentes étapes du process.

A ce titre, il convient de distinguer 2 types de paramétrage :

- Un paramétrage de base d'items qui s'applique à tous les protocoles.
- Un paramétrage spécifique à un protocole ; l'objectif étant dans ce cas de retranscrire informatiquement le plus fidèlement possible le protocole de soins tel qu'il a été rédigé dans les référentiels. Ce second item fera l'objet de la seconde partie

Les BPP 2007 (82) mentionnent qu'une compétence appropriée doit être disponible pour fournir toute assistance à l'utilisateur dans le domaine de l'installation, de la validation, du fonctionnement et de la maintenance des systèmes informatisés.

II.2.2.1.1. La qualification au paramétrage

Dans les structures hospitalières, il ne semble pas possible de mettre un place un système d'habilitation au paramétrage. Hormis l'éditeur du logiciel, aucun acteur hospitalier ne dispose de compétences exhaustives en matière de paramétrage. En contrepartie, l'éditeur ne dispose pas d'un statut au sein de l'établissement qui lui permette d'octroyer une autorisation d'ordre hiérarchique. C'est pour cette raison que nous avons recherché si les différents intervenants étaient qualifiés pour effectuer le paramétrage. La qualification n'a pas de définition légale. Cependant, elle peut être définie comme la capacité d'une personne à exercer un métier ou un poste déterminé. Il s'agit d'un « *jugement officiel et légitimé qui reconnaît à une personne les capacités requises pour exercer un métier, un emploi, une fonction* » (83). Les capacités requises évoquées dépendent de la formation et des diplômes, de l'expérience ainsi que des qualités personnelles et morales.

Sur les pharmaciens des 12 centres du réseau, seuls 5 déclarent avoir été formés au logiciel Chimio® par Computer Engineering. Cette faible proportion s'explique vraisemblablement par le fait qu'une partie des utilisateurs n'étaient pas présents dans l'établissement lors de la mise en fonctionnement du logiciel. En effet, compte tenu des enjeux sécuritaires liés à l'utilisation du logiciel Chimio®, l'éditeur intervient systématiquement sur site lors de son installation. Néanmoins, cela traduit bien des lacunes au niveau de la formation initiale à cet outil. Pour y

pallier, 7 d'entre eux organisent une formation en interne pour le personnel pharmaceutique et médical. En termes d'assurance qualité, il n'y a donc aucune traçabilité du processus de qualification au paramétrage.

Dans les centres appartenant au réseau, le pharmacien est responsable du paramétrage du logiciel Chimio®. Notons toutefois que selon les centres, l'accès à ce paramétrage pour le pharmacien est plus ou moins « limité ». En effet, les interventions sur les paramètres peuvent être réalisées soit directement par le pharmacien (9 centres), soit par le biais du service informatique du centre hospitalier auprès duquel le pharmacien formule des demandes (3 centres).

II.2.2.1.2. Les paramètres fondamentaux susceptibles d'avoir un impact sur la posologie

La surface corporelle

La surface corporelle est un paramètre fondamental pour la détermination de la posologie puisque la grande majorité des doses prescrites est exprimée en mg/m². Cependant, il convient de rappeler que ce paramètre fait toujours l'objet d'une estimation puisqu'il ne peut être mesuré de manière précise. D'ailleurs, la notion de surface corporelle, introduite en 1880, reste relativement abstraite ; en effet, elle est sensée définir la surface extérieure du corps humain à cela près que la présence de multiples microplis cutanés empêche une correspondance exacte avec la surface corporelle réelle (84). Tout cela a contribué à ce qu'un nombre conséquent de formules soient développées pour cette estimation. L'estimation de la surface corporelle en pédiatrie n'échappe pas à cette règle. Sigurdsson et al, dans leur étude sur 68 jeunes enfants devant subir une chirurgie cardiaque dénombre au moins de 6 formules : Dubois et Dubois, Boyd, Costeff, Haycock, Meban and Mosteller (85). Toutes montrent une bonne corrélation avec la SC moyenne, mais avec cependant des variations considérables entre elles. La formule développée en 1987 par Mosteller (figure 8) était celle qui correspondait exactement à la SC moyenne des 6 formules (86). Cela peut expliquer pourquoi c'est cette formule qui a été retenue par les pédiatres du CHU de Bordeaux pour évaluer la SC.

$$SC = \frac{\sqrt{T \times P}}{3600}$$

Figure 8 : Formule de Mosteller

La SC s'exprime en m², la taille T en cm et le poids P en kg.

Sur les 12 centres seuls 5 avaient programmés cette formule de SC dans leur logiciel Chimio®. Ces différences de formules utilisées pour des chimiothérapies adaptées à la SC peuvent entraîner des divergences de dose d'un jour à un autre de traitement.

Les autres formules utilisées sont :

$$-SC = \frac{P}{30} \text{ Utilisée par 2 centres}$$

$$-SC = \frac{4xP+7}{P+90} \text{ Utilisée par 3 centres}$$

Les 2 autres centres n'ont paramétré aucune formule spécifique à la pédiatrie. Cela tient du fait que les deux paramètres d'âge et de poids définissant que le patient est un enfant ne sont pas complétés dans le logiciel et donc le menu déroulant proposant différentes formules pédiatriques n'est pas activé (figure 9).

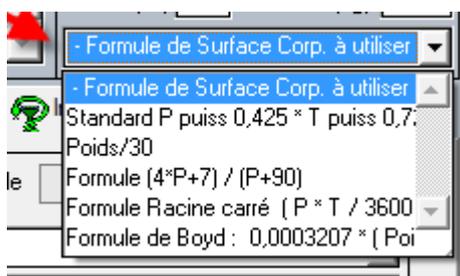


Figure 9 : Menu déroulant proposant les formules de SC sur Chimio®

Dans ce cas, la formule utilisée est donc celle paramétrée par défaut pour les adultes ; C'est la formule de Dubois :

$$SC (m^2) = 0,007184 \times T^{0,725} \times P^{0,425}$$

Les conditions habituelles d'utilisation de cette formule sont un poids P compris entre 6 et 93 kg et une taille T comprise entre 73 et 184 cm

Le choix de la formule entraîne pourtant des divergences de posologie des chimiothérapies adaptées à la SC comme le confirment les 2 exemples suivants :

1) Enfant pesant 20 kg et mesurant 115 cm :

Formule	Mosteller (Référence)	$SC = \frac{4xP + 7}{P + 90}$	$SC = \frac{P}{30}$	Dubois et Dubois
SC (m ²)	0.79	0.85	0.66	0.80
Ecart (%) par rapport à la référence	/	+6.7%	-16.6%	+0.1%

2) Adolescent de 155 cm pesant 65kg :

Formule	Mosteller (Référence)	$SC = \frac{4xP + 7}{P + 90}$	$SC = \frac{P}{30}$	Dubois et Dubois
SC (m ²)	1.67	1.72	2.16	1.64
Ecart (%) par rapport à la référence	/	+3.0%	+30%	-0,2%

La formule $SC = \frac{4xP+7}{P+90}$ est retrouvée dans la littérature pour les enfants de moins de 40 kg et présente moins de 10% d'écart par rapport à la formule de Mosteller.

En revanche, la formule $SC = \frac{P}{30}$ est utilisée seulement de manière empirique pour enfant de poids inférieur à 10 kg pour pallier l'absence de formule adaptée pour cette population. L'utilisation systématique de cette formule que nous avons observée est à même de générer des écarts importants.

Dans nos exemples, il semble en effet moins péjoratif pour l'enfant d'utiliser la formule de Dubois et Dubois paramétrée par défaut pour l'adulte que d'utiliser une formule spécifique non à propos telle que la formule $SC = \frac{P}{30}$

Les formules de suivi du DFG utilisées

Concernant le débit de filtration glomérulaire (DFG), les formules pédiatriques codées dans les centres du réseau varient également. Deux centres utilisent la formule de Cockcroft et Gault, 2 centres utilisent la formule de Schwartz et les autres centres n'ont pas paramétrés de formule spécifique à la pédiatrie.

La formule communément utilisée en pédiatrie est la formule de Schwartz qui permet de calculer un DFG jusqu'à 21 ans. C'est la formule de référence mentionnée dans la version de Novembre 2018 du protocole national de diagnostic et de soins des maladies rénales Chroniques de l'Enfant (87).

La formule de FAS est également validée par les néphropédiatres du CHU de Bordeaux. Cette équation nouvelle permet d'estimer le débit de filtration glomérulaire avec une performance qui se révèle au moins équivalente aux formules existantes, indépendamment de l'âge (88).

Cette divergence de formule paramétrée n'est pas de nature à entraîner directement des différences de doses calculées dans le protocole. En effet, le DFG n'entre pas dans les formules de calcul de la posologie des molécules utilisées dans le CAALL. Cependant, le suivi du DFG permet un suivi de la tolérance de l'enfant aux anticancéreux (néphrotoxicité du méthotrexate, cyclophosphamide...) ou peut justifier une adaptation de dose si une altération importante de la fonction rénale est mise en évidence.

La tolérance d'écart de dose

Lors de la préparation des chimiothérapies la traduction de la prescription en fiche de fabrication impose de légères modifications de doses. Cela s'explique par le besoin d'avoir recours à des règles d'arrondi permettant des prélèvements de volume de solution de principes actifs compatibles avec les graduations les plus petites des seringues de prélèvement (0,1 mL).

L'écart de dose acceptable entre la prescription et la préparation sélectionné par tous les centres était de 1% maximum pour les volumes allant jusqu'à 10 mL ou pour les doses inférieures à 100 mg.

II.2.2.2. Prescription médicale

II.2.2.2.1. Formation à la prescription informatisée sous Chimio®

Les médecins prescripteurs des centres interrogés sont majoritairement formés au logiciel Chimio® en interne (7/12). Un centre organise une formation annuelle avec Computer Engineering, alors que dans trois centres les médecins se forment en autodidacte ou ont déjà utilisé ce logiciel dans un stage ou poste précédent.

Dans le dernier centre hospitalier aucune prescription informatisée n'est réalisée par les pédiatres. C'est le pharmacien qui est donc responsable de l'inclusion de l'enfant dans le protocole souhaité et de la retranscription informatique de cette prescription réalisée de façon manuscrite par le pédiatre. Cette pratique s'inscrit en dehors de tout référentiel puisque le pharmacien se retrouve juge et partie de la prescription informatisée. Hormis ce centre, toutes les inclusions et prescriptions sont effectuées par un pédiatre sénior.

II.2.2.2.2. Anticipation des prescriptions

Quatre centres font des prescriptions en amont du « OK Chimio ». L'enregistrement de prescriptions en amont permet uniquement à l'équipe pharmaceutique d'analyser la prescription et la faisabilité de la préparation.

Le « OK Chimio » est l'approbation médicale indispensable au commencement de la préparation.

Au sein d'une même cure, huit centres ont décidé de paramétrer les « OK Chimio » chaque jour plutôt que pour une séquence donnée. A titre d'exemple, la prescription d'un protocole incluant un bloc d'injections de cytarabine sur plusieurs jours nécessite un « OK chimio » quotidien. Cela permet de prévenir des annulations, des changements de posologie. A *contrario*, cela impose que chaque pédiatre d'astreinte soit formé au logiciel Chimio® et que chaque équipe pharmaceutique dispose de personnel habilité à la préparation des chimiothérapies 7 jours sur 7 ; la problématique survenant essentiellement le week-end si le bloc est débuté en milieu de semaine.

Selon la recommandation n°37 de la SFPO, l'anticipation est à privilégier si possible puisqu'elle permet de diminuer les délais d'attente des patients, de lisser l'activité et de diminuer le stress des équipes soignantes, médicales et pharmaceutiques (47).

II.2.2.3. Validation pharmaceutique

L'exclusivité des prescriptions sont validées pharmaceutiquement par un pharmacien senior ou un interne en pharmacie seniorisé.

L'ensemble des critères recommandés par la SFPO sont systématiquement vérifiés dans chaque centre soit :

- Le poids, la taille, la surface corporelle,
- Les posologies de chaque médicament,
- Le respect du délai de l'intercure,
- Les réductions de dose éventuelles et leurs justifications.

La principale difficulté rencontrée lors de la validation vient du fait qu'une partie des centres codent des protocoles « par séquence », c'est-à-dire que seules les molécules à administrer pour un jour donné sont présentes sur le protocole (Exemple de protocole : Vincristine 2 mg/m²). Les pharmaciens des centres qui ont réalisé un codage « par séquence » ne disposent donc pas, au moment de la validation, de l'historique informatique complet de la cure en cours du patient. Cela rend la vérification du délai d'intercure plus complexe. Cette pratique concerne la majorité des centres puisque seuls 6 sur 12 codent des protocoles contenant la phase de traitement entière (Exemple : CAALL B-MR Consolidation bras 1).

Cependant, lors d'une suite de cure transférée du CHU vers un centre de proximité, un mail est systématiquement transmis à la PUI du CH. Ce mail rappelle le diagnostic, le protocole d'essai clinique dans lequel l'enfant est inclus, son groupe et bras de randomisation, les données biométriques de l'enfant, la date et le dernier traitement administré au CHU, la date et le traitement prévu au CH et si connue la date de retour au CHU. Le protocole Chimio[®] et le plan d'administration sont également joint à ce mail.

Dans les CH du réseau, les données biométriques de l'enfant sont systématiquement disponibles lors de l'analyse pharmaceutique puisqu'obligatoirement renseignées lors de la prescription. Elles sont facilement comparées à celles transmises par le CHU.

II.2.2.4. Préparation pharmaceutique

II.2.2.4.1. Environnement

Les zones d'atmosphère contrôlée sont constituées de locaux dont les qualités microbiologique et particulaire sont maîtrisées. Les Bonnes Pratiques de Préparation définissent les niveaux d'exigence de la Zone d'Atmosphère Contrôlée (ZAC) en fonction du type d'équipement, de préparation et du risque microbiologique. Ces zones sont imposées pour protéger autant le produit que le manipulateur ou l'environnement.

La recommandation n°2 de la SFPO ne formule aucune préconisation d'utilisation d'un isolateur plutôt que d'une hotte à flux laminaire dans une ZAC. Les 2 types d'équipements sont autorisés et jugés équivalents. Au niveau national, la proportion d'unités équipées de hotte à flux laminaire ou d'isolateur est d'environ 30%/70% (47).

Seules les contraintes liées à l'environnement immédiat, c'est-à-dire la zone de préparation dans laquelle est implanté le dispositif de préparation varient (figure 10).

6.5.3. Préparation aseptique et filtration stérilisante pour les substances dangereuses

	Zone de préparation	Environnement immédiat
Isolateur en dépression	Classe A	Classe C
Isolateur en surpression***	Classe A	Classe D
Salle à atmosphère contrôlée avec hotte à flux d'air laminaire	Classe A	Classe B* Classe C**

* : en cas de risque de contamination microbiologique élevé

** : en cas de risque de contamination microbiologique faible

*** : utilisation possible si emploi d'un système de transfert étanche à l'intérieur de l'isolateur

Figure 10 : Extrait des BPP 2007 définissant le niveau de qualification des ZAC

Dans le cas des préparations d'anticancéreux, les ZAC ne sont pas des milieux propices à la reproduction virale et bactérienne, bien que le risque de contamination microbiologique reste présent.

Chaque zone de préparation doit satisfaire à un taux particulaire maximum au repos (ou fonctionnelle) et en activité (ou de performance) correspondant à sa classe comme décrit dans la Figure 11.

Classe	Au repos		En activité	
	Nombre maximal autorisé de particules par m ³ , de taille égale ou supérieure à			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352 000	2900
C	352 000	2900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Non défini	Non défini

Les indications données concernant le nombre maximal de particules.

Note :

Les classifications A, B, C et D utilisées au repos sont comparables, à la norme EN ISO14644-1 :

Classe	ISO
A	5
B	5
C	7
D	8

Figure 11 : Extrait des BPP 2019 en enquête publique concernant le taux particulaire acceptable pas classe

De plus, les équipements et les salles de production doivent bénéficier de contrôles réguliers décrits dans les BPP en vigueur, l'environnement devant être maîtrisé. La version des BPP en cours d'enquête publique propose des fréquences de surveillance microbiologique (Figure 12). Cependant ces propositions sont à adapter par chacun et peut faire l'objet d'une analyse de risque.

Prélèvements	Environnement de classe A	Environnement immédiat à la classe A (classe B, C ou D)
Air par gélose de sédimentation au niveau du plan de travail	Quotidien	A surveiller en fonction de la classe d'empoussièrement et du procédé utilisé
Empreinte gant manipulateur au contact du produit	Quotidien en fin de session de travail	A surveiller en fonction de la classe d'empoussièrement et du procédé utilisé
Programme de prélèvement par contact à l'intérieur des zones classées	Hebdomadaire	Mensuel
Programme de prélèvements d'air "actif" Pour toute les zones classées (aérobiocollecteur)	Mensuel	<ul style="list-style-type: none"> • Si classe B : mensuel • Si classe C : trimestriel • Si classe D : semestriel

Remarque : les fréquences et le nombre de prélèvements sont à adapter en fonction de l'analyse de tendances.

Figure 12 : Proposition de fréquence minimum de contrôle microbiologique extrait des BPP 2019 en cours d'enquête publique

Concernant les centres du réseau RESILIAENCE, tous sont équipés soit de hottes à flux laminaire (n=2) soit d'isolateurs (n=9) soit les deux (n=1) implantés dans des Zone à Atmosphère Contrôlée.

La fréquence des contrôles microbiologiques de surface et d'air varient entre des contrôles quotidiens à annuels : quotidien au CHU, hebdomadaire pour 3 CH, mensuel pour 2 CH, bimensuel pour 1 CH, trimestriel pour 2 CH, bi annuel pour 1 CH et annuel pour 2 CH. Il ne nous est pas possible de mettre en évidence des non-conformités puisque cette fréquence de contrôle est actuellement non définie par les normes et par les BPP. Le législateur se contentant d'imposer que l'environnement soit maîtrisé c'est-à-dire qu'une surveillance régulière soit mise en place pour permettre de détecter tout développement microbien. La fréquence doit donc être adaptée en fonction d'une analyse de risque intégrant par exemple la vétusté des locaux, le volume d'activité, le type d'équipement, les résultats de contrôles précédents, la fréquence des pannes et des maintenances.

Enfin, la recommandation n°5 de la SFPO stipule qu'il est indispensable d'anticiper et de formaliser un mode de fonctionnement dégradé afin d'assurer une continuité de service en cas de panne ou de maintenance. Tous les centres du réseau ont au moins une des alternatives suivantes disponible en cas de panne ou d'incident majeur :

- Isolateur (n=4)
- PSM (n=4)
- Convention de dépannage de dépannage avec un autre établissement (n=2)
- Isolateur + PSM (n=1)
- Isolateur + convention de dépannage (n=1)

Nous pouvons donc conclure que tous les centres ont un environnement compatible avec l'activité de préparation des médicaments anticancéreux. Etant donné que cette activité est soumise à autorisation de l'ARS après avis des inspecteurs en pharmacie, cette absence d'observation de non-conformité était attendue.

II.2.2.4.2. Personnel manipulateur

Depuis la parution de l'arrêté du 22 juin 2001 relatif aux bonnes pratiques de pharmacie hospitalière (BPPH) (89), il est clairement imposé que « *la pharmacie à usage intérieur dispose d'un personnel qualifié, compétent et en nombre suffisant pour mener à bien les missions définies par le code de la santé publique* ». Cela se traduit dans les faits par l'obligation que « *Tout membre du personnel de la pharmacie à usage intérieur, quelle que soit sa qualification, bénéficie d'une formation initiale et d'une formation continue* ». Concernant les chimiothérapies, cette obligation traduit une exigence de sécurité et de qualité ; Elle passe par la maîtrise des règles d'hygiène, des règles protection individuelle et collective et par le respect des organisations et des circuits mis en place.

Cette obligation réglementaire est reformulée dans une recommandation de la SFPO, qui précise que tout nouvel arrivant dans une unité de préparation d'anticancéreux doit bénéficier d'un temps dédié à l'acquisition des connaissances théoriques et techniques avant d'être habilité par le pharmacien responsable. Il en est de même en cas d'interruption prolongée d'activité (> 12 mois).

La quasi-totalité des centres organisent une formation théorique (11/12) et pratique (10/12) du personnel manipulateur. Les tests pratiques peuvent être des manipulations « à blanc » avec des solutés par exemple. Cependant aucun test de simulation n'est fait dans les CH pour valider la formation du personnel à manipuler. La simulation en santé est une méthode qui vise tous les professionnels de santé et qui permet un apprentissage à la fois théorique et / ou pratique adaptée à la formation initiale et à la formation continue. Ces tests peuvent être de plusieurs types : test de remplissage aseptique (fait à Bordeaux), test à la fluorescéine ou test à la quinine, test de simulation des fausses fiches de fabrication ou chambre des erreurs (90).

Notons que seule la moitié des centres fournissent une habilitation du personnel à l'issue de ces formations. Selon la SFPO celle-ci doit être renouvelée tous les ans. Cependant, pour l'ensemble des centres du réseau, cette habilitation est d'une durée indéterminée.

II.2.2.4.3. Etape de préparation

La préparation peut être réalisée au moment d'hospitalisation de l'enfant ou anticipée avant son arrivée. L'anticipation est le moyen le plus sûr de respecter le délai maximal de début d'administration d'une heure après le feu vert médical recommandé par la SFPO. En effet, en fonction de l'organisation de l'unité de préparation et du volume de préparation à réaliser en temps réel, ce délai est souvent impossible à respecter sans anticipation de préparation.

La préparation n'est jamais réalisée par anticipation dans 3 centres du réseau. Elle est anticipée dès que possible au CHU si la stabilité physicochimique de la préparation le permet. Enfin, pour les huit centres restants, elle est anticipée uniquement dans certains cas lorsque

d'administration d'un même produit est réitérée sur plusieurs jours comme par exemple les blocs de cytarabine.

Pour réaliser la préparation, les préparateurs s'appuient sur une fiche de préparation. Cette fiche de préparation est dématérialisée dans les 5 centres qui utilisent des techniques de contrôle vidéo (DrugCam®). Cependant, la totalité des centres éditent également les fiches de fabrication sur papier. En effet, les modèles de fiches de préparations fournis par l'éditeur Computer Engineering comportent également des étiquettes autocollantes destinées à être apposées sur les préparations. Dans les centres pour lesquels la fiche de préparation ne peut être dématérialisée, ces dernières sont utilisées pour guider le manipulateur lors de toutes les étapes de la fabrication et pour effectuer la traçabilité des opérateurs et des lots.

D'après les BPP la fiche de fabrication comporte les informations suivantes :

- dénomination, dose en substance active et forme pharmaceutique de la préparation
- numéro d'ordonnancier de la préparation
- date de réalisation de la préparation
- nom de la personne ayant réalisé la préparation
- date de péremption
- matières premières utilisées : dénomination et numéro de lot ou nom et numéro de lot de la spécialité pharmaceutique utilisée
- quantités ou volumes théoriques préparés
- quantités pesées ou volumes mesurés
- type de conditionnement
- nombre d'unités conditionnées
- étiquette (un exemplaire de l'étiquetage de la préparation est collé sur la fiche de préparation) et éventuellement la contre-étiquette
- résultats datés et signés des contrôles
- décision et date de libération du lot, nom et signature du pharmacien qui libère le lot de la préparation.

Pour chaque centre au moins 90% de ces items sont présents sur les fiches de fabrication. Les seules mentions manquantes dans certains centres étaient la mention d'un contrôle (n=2) et le nom de l'opérateur réalisant la préparation (n=2).

En fin de manipulation, avant que la préparation ne quitte le champ de travail de l'opérateur celle-ci doit impérativement être étiquetée afin d'éviter toute inversion (figure 13).

IPP : 1111111111		(H)
PATIENT Enfant		
Né(e) le 01/01/2021		
Service : (1335) PEDIATRIE JOUR		
METHOTREXATE 8 mg		
seringue 3 pieces 01 ml lock Vol à perfuser : 0.32 mL (sans)		
Voie IntraTHécale sur 2 min		
Administrer le : 18/08/2021 à 08:46		
Périmé le : 21/08/2021 à 10:09		
A conserver : entre +2 et +8°C		
Liste 1 : respecter les doses prescrites		

Figure 13 : Modèle d'étiquette anonymisée

Règlementairement l'étiquette doit contenir les mentions suivantes (BPP 2007) :

- La dénomination, le nom et l'adresse de la pharmacie à usage intérieur de l'établissement ayant réalisée la dispensation
- La désignation du médicament : dénomination de la préparation, sa forme pharmaceutique, sa voie d'administration et la dose en substance(s) active(s)
- Le numéro d'ordonnancier (inscrit lors de la dispensation pour les préparations magistrales destinées à un seul patient)
- La date limite d'utilisation
- Le mode de conservation spécifique le cas échéant (abri de la lumière, conservation entre +2°C-+8°C)

Presque tous ces items étaient présents sur les étiquettes de chaque centre. Le seul item absent de l'étiquette était l'identification de la PUI. En plus des mentions réglementaires, les étiquettes de préparations de chimiothérapies comportent toutes le nom et prénom du patient ainsi que sa date de naissance. L'unité d'hébergement est également mentionnée afin de parer à une erreur d'orientation de la préparation. Un code à barres peut également être présent (utilisé par un centre). Certains outils informatiques existent pour « matcher » le code à barres de la préparation et le code à barres présent sur le bracelet d'identification du patient. Un centre du réseau utilise cette technique qui permet de s'assurer que la bonne préparation sera administrée au bon patient. Ce contrôle est réalisé de manière orale dans les autres centres.

Un emballage secondaire scellé ou zippé permet de conditionner les préparations d'anticancéreux dans tous les centres. Il permet d'éviter l'exposition du personnel aux produits anticancéreux (notamment en cas de fuite ou de bris) et assure la protection de la préparation dans son emballage primaire.

II.2.2.5. Contrôles libératoires

Les contrôles libératoires avant dispensation de la préparation sont obligatoires. Ils garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que toutes les matières premières, tous les articles de conditionnement et toutes les préparations sont libérés pour l'utilisation dès lors que leur qualité a été jugée satisfaisante (82).

Les centres utilisent tous une méthode de contrôle avant libération des préparations qui, dans notre cas est soit un double contrôle visuel (7/12) soit un contrôle vidéonumérique par le logiciel Drugcam® (5/12).

II.2.2.6. Transport

D'après les BPP et les recommandations SFPO :

- Les préparations sont transportées, dans des conditions ne présentant aucun risque pour les personnes et l'environnement et dans des conditions maintenant la qualité de la préparation.
- Les personnels hospitaliers assurant l'acheminement des préparations doivent être formés et habilités par la pharmacie au transport des produits à risque. Un kit d'urgence accompagné de sa procédure d'utilisation doit toujours être immédiatement accessible en cas de bris.

Les personnes chargées du transport sont principalement des coursiers spécifiques à la pharmacie, des infirmiers et aide soignants qui sont donc formés au transport de produits à risque. Pour protéger le personnel chargé du transport la préparation est systématiquement contenue dans une caisse (n=8), une poche isotherme (n=3) ou une Lab-box® (n=1) certifié UN3373 pour le transport de produit à risque.

Concernant la traçabilité du transport 6 centres utilisent un bon de transport du logiciel Chimio®, 1 centre a paramétré le logiciel afin que les IDE puissent mettre la préparation au statut « reçu », 2 centres utilisent un bon de transport interne à leurs établissements et 2 centres n'ont pas de méthode de traçabilité du transport. Cette traçabilité qui permet de s'assurer de la bonne réception du produit par le bon service, n'est en revanche pas obligatoire selon les BPP.

II.2.2.7. Risque d'administration

Chaque centre possède une procédure de prise en charge d'extravasation des chimiothérapies disponible pour les services de soins administrant des anticancéreux. Ce point fait partie de la démarche de management de la qualité qui doit s'appuyer sur des analyses de risque a priori et a posteriori, en collaboration avec le service qualité de l'établissement. Le CHU de Bordeaux a élaboré et partagé une procédure disponible pour tous les centres du réseau dans un but de partage de connaissance et d'homogénéisation des pratiques. Par contre, tous les centres n'avaient pas à disposition de kit de Dexrazoxane (Savene®) pour les extravasations aux anthracyclines.

Concernant la gestion du risque de never events d'injection de produits intraveineux en intrathécale 11 centres sur les 12 ont mis en place des mesures pour éviter l'injection de produit. Ces mesures sont les suivantes :

- Préparations intrathécales fabriquées à un moment différé dans le temps par rapport aux autres préparations injectables

- Disposer d'étiquettes pré-imprimées indiquant « pour voie INTRATHÉCALE » ou d'un autre moyen visuel (figure 14).



Figure 14 : Exemple d'étiquette voie intrathécale.

- Utiliser un container de transport dédié aux préparations intrathécales (figure 15).



Figure 15 : Exemple de container de transport dédié aux préparations intrathécales.

- Circuit de transport pour les préparations intrathécales différent du circuit pour les préparations intraveineuses
- Administration IV des vinca-alcaloïdes dissociée dans le temps de l'administration intrathécale
- Fabrication de toutes les préparations IV en poche avec un arbre à perfusion fourni
- Notice d'information de ce never events dans la poche de transport

Malgré ces recommandations et les risques décrits, 2 centres continuent de préparer des alcaloïdes en seringue ce qui présente un risque majeur en cas d'injection en IT. Cependant l'un de ces centres fournit une fiche d'information systématiquement avec la préparation et étiquette ces seringues « pour usage IV ».

III. Analyse comparative du codage du protocole CAALL

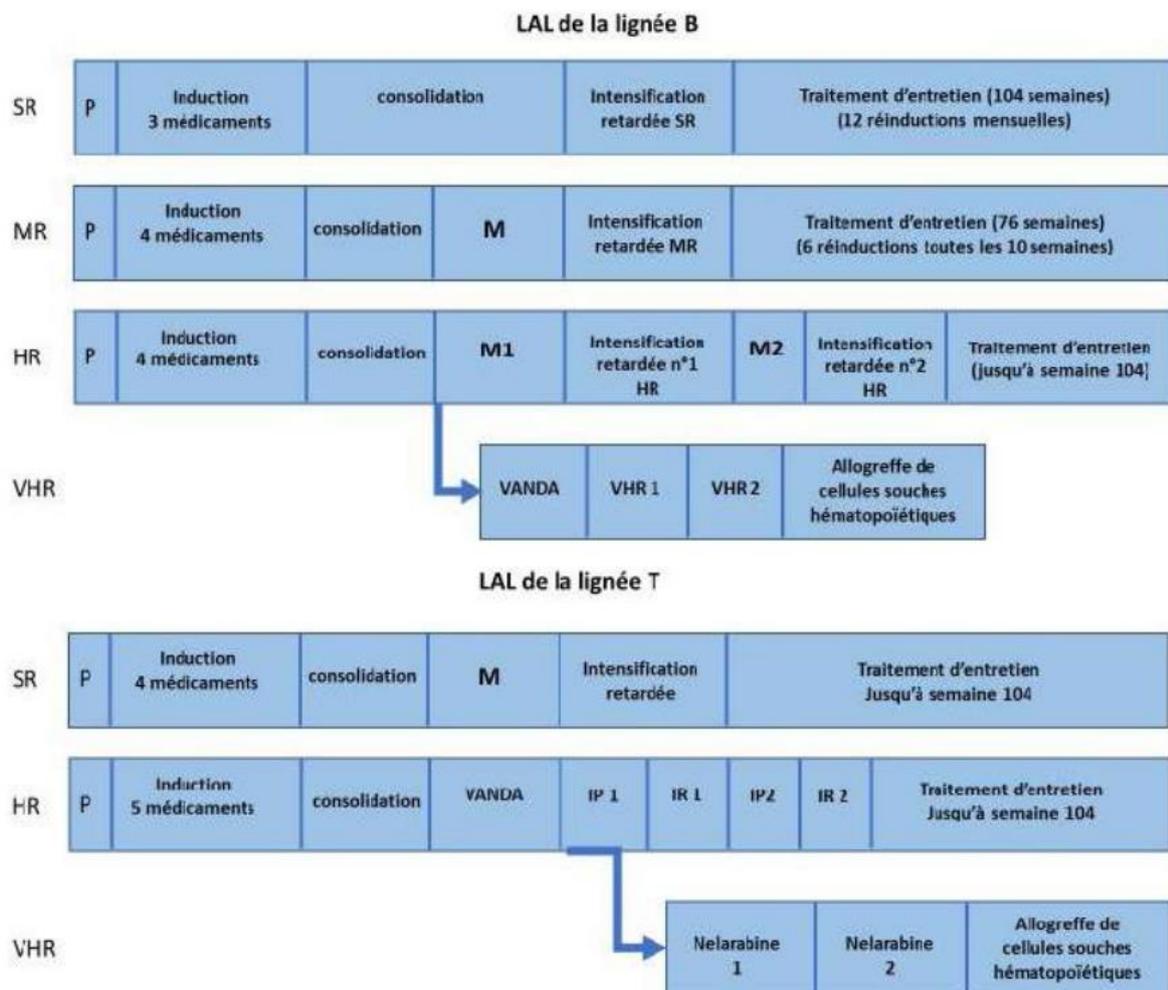
III.1. Le protocole CAALL-F01

En France, le traitement des LAL repose sur le protocole national multicentrique, CAALL-F01 dont l'objectif principal est d'évaluer et d'optimiser notamment l'utilisation de la Peg-Asparaginase. L'inclusion de chaque patient dans ce protocole comprend 24 à 30 mois de traitement suivis de 3 ans de surveillance. Les critères d'inclusion limitent l'éligibilité à l'essai aux patients âgés de 12 mois à 18 ans nouvellement diagnostiqués pour une LAL. Ils sont stratifiés selon le type de LAL (B vs T), le risque anticipé (stratifié en 3 groupes pour le précurseur des cellules B et 2 groupes pour les lymphocytes T) et sur l'atteinte du système nerveux central (SNC 1, 2 ou 3). Il se compose de plusieurs phases de traitement (figure 16) (91):

- Une phase d'induction de 4 à 6 semaines dont l'objectif est d'obtenir la rémission complète (RC) cytologique et moléculaire. Elle repose sur une polychimiothérapie systémique composée de glucocorticoïde, vincristine, Pegasparaginase pour les LAL « risque standard » auxquels s'ajoutent des anthracyclines pour les LAL-B de « haut risque » et les LAL-T de « risque standard », voire des agents alkylants pour les LAL-T de « haut risque » ;
- Une phase de consolidation permet comme son nom l'indique de consolider la réponse obtenue en induction en utilisant d'autres médicaments actifs sur les cellules leucémiques. Les principaux médicaments utilisés sont le cyclophosphamide, la cytarabine, la 6-mercaptopurine, la Pegasparaginase, la vincristine, les corticoïdes et le méthotrexate. Ce dernier peut être utilisé à doses conventionnelles, le plus souvent par voie orale, ou à hautes doses, par voie intraveineuse, en perfusion continue sur 24 heures ;
- La phase d'intensification retardée est une phase de traitement de 6 à 8 semaines proche de l'induction à savoir une polychimiothérapie comprenant systématiquement une anthracycline. Son objectif est de maintenir la pression sur la maladie leucémique. Dans le respect du principe de dose-intensité, il est optimal de réaliser cette phase au plus tard dans les 3 mois qui suivent l'obtention de la RC ;
- Le traitement d'entretien repose sur l'association de 6-mercaptopurine et méthotrexate, per os pour une durée variant de 52 à 104 semaines. Son objectif est de maintenir le résultat obtenu avec les polychimiothérapies précédentes tout en évitant les phases d'aplasie. Cela doit permettre à l'enfant, malgré les contraintes thérapeutiques, de l'immunodépression B, T et innée, la fatigue et les impacts sociaux, la reprise de son mode de vie habituel, incluant le retour à l'école. La durée de la phase d'entretien doit s'inscrire dans une durée totale de traitement de la maladie d'au moins deux ans.

Selon qu'il y ait ou pas atteinte du système nerveux central (SNC), des injections par voie intrathécale seront ajoutées à certains jours du protocole. Le SNC de l'enfant atteint 80 à 90 % du volume du cerveau de l'adulte vers l'âge de 4 à 6 ans. Les doses de chimiothérapie intrathécale nécessitent donc d'être adaptées pour les enfants les plus jeunes. Elles sont calculées en mg en fonction de l'âge et non en mg/m², car il n'y a pas de corrélation entre le volume du SNC et la surface corporelle (18).

Cet exemple traduit bien la complexité des protocoles d'oncopédiatrie et justifie la mise en place d'une organisation adaptée pour assurer une qualité et une sécurité des soins optimale.



Légende :

- P : Préphase avec prednisone ;
- IR : Intensification retardée,
- M : Cycles de méthotrexate haute dose ;
- VANDA / VHR1 / VHR2 : Cures intensives pré-allogreffe ;
- IP : Phase intermédiaire avec méthotrexate haute dose ;
- SR : Risque standard ;
- MR : Risque intermédiaire ;
- HR : Haut risque ;
- VHR : Très haut risque

Figure 16 : Schémas de traitement des LAL B et T dans le protocole CAALL-F01

III.2. Recueil des codages du protocole CAALL

L'intégralité des phases du protocole CAALL codées dans les différents logiciels Chimio® du réseau a été recueillie. Les protocoles codés sur le logiciel Chimio® mentionnent :

- Le nom du protocole. Dans notre étude, les protocoles doivent être le plus explicite possible pour éviter les erreurs au moment de l'inclusion ; c'est pourquoi la mention du nom de l'essai, du groupe de risque, le bras de traitement ainsi que la phase de traitement en cours doivent figurer dans le libellé (Exemple : CAALL F-01 : groupe T-HR : Intensification retardée n°2).
- La durée du cycle en jours.
- La durée du traitement en jours.
- Le nombre de cycle de traitement par défaut.
- Le nombre maximum de cycle.
- Eventuellement un commentaire qui rappelle une information importante au prescripteur lors de l'inclusion dans le protocole.

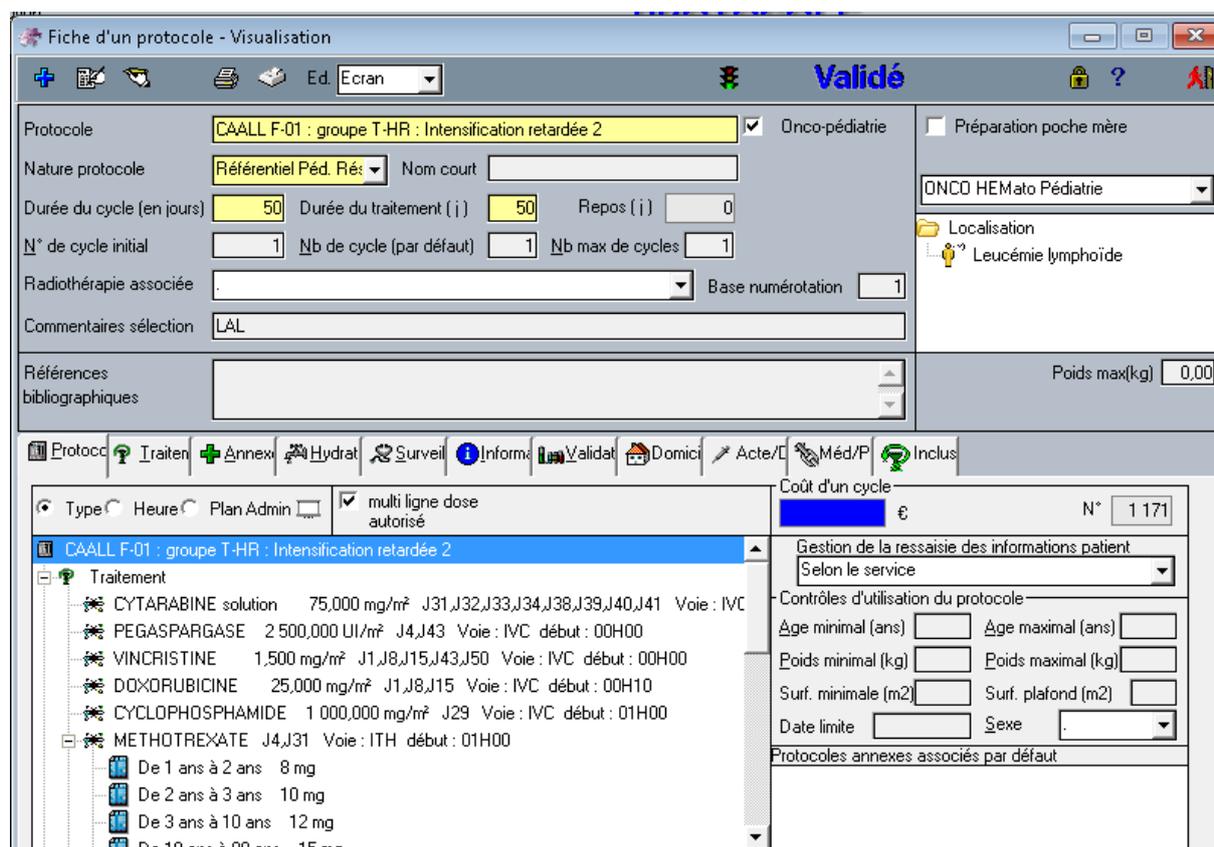


Figure 17 : Capture d'écran de paramétrage de protocole Chimio®

Des notions spécifiques aux traitements présents dans le protocole sont ensuite paramétrées (figure 18). Pour chaque molécules anticancéreuses et traitements annexes il convient d'indiquer la dose par prise avec son unité (mg, mg/m²...), éventuellement la dose maximale par prise et/ou cumulée, les différents jours de traitements dans le cycle, la voie et la durée d'administration, le solvant de dilution, le volume et le dispositif d'administration utilisé.

CAALL F-01 : groupe T-HR : Intensification retardée 2

D.C.I. **VINCRIStINE**

classique multiligne

Dose **1,500** mg/m² /Jour pendant **1** Jours

Dose maximale **1,50** mg/m² Dose Max/prise à **2 mg**

Voie d'administration **IVC** Voie IntraVeineuse Continue

Concentration fixe **0,00** mg/mL

Dispositif **(sans)** Disp. obligatoire

Véhicule **SODIUM CHLORURE 0.9% 0050 mL Poche**

Volume protocolaire (mL) **0,00** Vol. maxi (mL) **120**

Durée d'administration **0** heures et **10** minutes Commentaires d'administration

Heure administration **0** heures et **0** minutes

Jours début adm |
 Mode opératoire |
 Matériel nécess |
 Substitution |
 Infos ligne |
 Ordonnance

<input checked="" type="checkbox"/> J1	<input checked="" type="checkbox"/> J8	<input checked="" type="checkbox"/> J15	<input type="checkbox"/> J22	<input type="checkbox"/> J29	<input type="checkbox"/> J36	<input checked="" type="checkbox"/> J43	<input checked="" type="checkbox"/> J50
<input type="checkbox"/> J2	<input type="checkbox"/> J9	<input type="checkbox"/> J16	<input type="checkbox"/> J23	<input type="checkbox"/> J30	<input type="checkbox"/> J37	<input type="checkbox"/> J44	
<input type="checkbox"/> J3	<input type="checkbox"/> J10	<input type="checkbox"/> J17	<input type="checkbox"/> J24	<input type="checkbox"/> J31	<input type="checkbox"/> J38	<input type="checkbox"/> J45	
<input type="checkbox"/> J4	<input type="checkbox"/> J11	<input type="checkbox"/> J18	<input type="checkbox"/> J25	<input type="checkbox"/> J32	<input type="checkbox"/> J39	<input type="checkbox"/> J46	
<input type="checkbox"/> J5	<input type="checkbox"/> J12	<input type="checkbox"/> J19	<input type="checkbox"/> J26	<input type="checkbox"/> J33	<input type="checkbox"/> J40	<input type="checkbox"/> J47	
<input type="checkbox"/> J6	<input type="checkbox"/> J13	<input type="checkbox"/> J20	<input type="checkbox"/> J27	<input type="checkbox"/> J34	<input type="checkbox"/> J41	<input type="checkbox"/> J48	
<input type="checkbox"/> J7	<input type="checkbox"/> J14	<input type="checkbox"/> J21	<input type="checkbox"/> J28	<input type="checkbox"/> J35	<input type="checkbox"/> J42	<input type="checkbox"/> J49	

Figure 18 : Capture d'écran du paramétrage de chaque DCI dans un protocole Chimio®

III.3. Analyse et comparaison des codages du protocole CAALL

Seul le CHU a paramétré l'ensemble des phases et bras du protocole dans le logiciel Chimio® ce qui représente 48 phases de protocoles de codages distincts. Dans les centres de proximité, 79 phases de protocoles CAALL codés sur Chimio® ont été recueillies. En moyenne chaque centre de proximité a paramétré 7,2 protocoles sur ce logiciel d'aide à la prescription et la préparation.

L'analyse des questionnaires montre que l'on retrouve :

- Majoritairement une retranscription du protocole complet paramétré par le CHU. En effet, six centres retranscrivent l'intégralité de la phase de protocole fournie par le CHU. Le fait d'inclure un patient dans un protocole complet offre la possibilité d'avoir un visuel sur toute la prescription, avec l'exhaustivité de l'historique théorique du traitement du patient, le protocole d'essai thérapeutique (le cas échéant le bras de traitement, le groupe de risque...) ainsi que les traitements à venir.
- Cinq centres n'effectuent dans Chimio® qu'un paramétrage des DCI administrées dans leurs centres quelle que soit la phase dans le cadre du protocole CAALL voire dans le cadre d'un autre protocole pédiatrique. Ce paramétrage partiel se limitant à certaines DCI demande moins de manipulation informatique sur le logiciel pour le pharmacien et le médecin au dépend d'une perte d'informations et donc un risque d'erreur plus important.

III.3.1. Méthode de comparaison

Nous avons dans un premier temps confronté chaque bras du protocole CAALL paramétré du CHU avec l'essai clinique tel qu'il est publié. Cette validation préalable est indispensable puisque c'est le paramétrage du protocole CAALL réalisé au CHU qui servira de référence pour l'évaluation de la cohérence et de la continuité des soins par les centres périphériques. De plus, le protocole du CHU peut s'avérer plus complet sur certains versants tels que durée de perfusion et la nature des solvants de dilution qui ne sont pas mentionnés dans le document d'essai clinique.

Dans un second temps, nous avons donc comparé un à un le paramétrage des phases de protocole des centres de proximité à celui du CHU. Cependant il est important de noter que les pratiques du CHU ne sont pas les seules envisageables et correctes.

Cette comparaison a été réalisée selon deux critères :

- Observation des discordances mineures qui n'entraînent pas d'impact sur le patient en l'état et/ou de divergence par rapport à l'essai clinique CAALL.
- Observation des discordances majeures susceptibles d'entraîner un risque de perte de chance pour le patient et/ou une divergence importante avec le protocole d'essai clinique.

Dans cette étude, une évaluation de la criticité des écarts observés n'est pas possible puisque le recueil ne fait apparaître que la gravité sans notion de la fréquence du risque encouru. En effet, dans le domaine de la gestion de la qualité, la criticité est définie comme le produit de la probabilité d'occurrence d'un accident par la gravité de ses conséquences.

III.3.2. Etude comparative du codage des protocoles entre le CHU et les centres périphériques

III.3.2.1. Discordances mineures

Des discordances jugées mineures ont été définies :

- Le nom du protocole non explicite.
- La pathologie et/ou localisation tumorale erronée.
- La durée du cycle différente de celle du CHU mais avec respect des jours d'administration.
- Le volume et/ou la nature du solvant différente de celle du CHU.
- L'ordre d'administration ou durée différente de celle du CHU

Tous ces résultats globaux sont regroupés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Vue d'ensemble des discordances mineures relevées dans le paramétrage des protocoles CAALL

	CH 1	CH 2	CH 3	CH 4	CH 5	CH 6	CH 7	CH 8	CH 9	CH 10	CH 11
Nombre de protocoles paramétrés dans Chimio®	9	14	8	1	2	3	11	10	6	13	2
Nombre de discordances mineures	0		0	0				0	0	0	
Nom du protocole											
Durée du cycle	1		0	0				0	0	0	
Dispositif, volume et solvant	6	29	51	22	5	0	3	18	55	84	2
Ordre d'administration	3		8	2				0	0	0	
Durée d'administration	3	20	16	4	5	1	1	0	2	4	2

Les protocoles utilisés par les CH 2, 5, 6, 7 et 11 sont des protocoles partiels par DCI ou jour de traitement regroupant plusieurs DCI. Les noms des protocoles ne mentionnent pas l'appartenance au protocole d'essai clinique CAALL, le groupe de risque et la phase de traitement. De ce fait le nom du protocole, la durée du cycle, l'ordre d'administration des DCI et les jours d'administration n'ont pas pu être évalués.

III.3.2.1.1. Nom du protocole

Dans tous les CH codant des protocoles complets la mention du nom de l'essai, du groupe de risque, du bras de traitement ainsi que de la phase de traitement en cours figurent dans le libellé. Cela permet de prévenir des erreurs et des confusions notamment au moment de l'inclusion des patients et de la prescription.

III.3.2.1.2. Durée du cycle

La durée d'un cycle est une donnée paramétrée essentielle puisqu'elle permet de connaître la fin de la phase de traitement. En cancérologie elle garantit le respect du schéma du protocole dans la mesure où elle permet de connaître la date du J1 du prochain cycle. En effet, en oncologie, une phase inclut généralement à une période de traitement puis une période de repos thérapeutique, libre de tout traitement, permettant la récupération des lignées cellulaires affectées par le ou les médicaments cytotoxiques, avant le début de la phase suivante.

Cependant il a été décidé que le risque associé à ce paramètre serait jugé mineur étant donné que, contrairement à la plupart des protocoles de cancérologie, les phases de traitement du protocole CAALL ne se répètent pas mais s'enchaînent (voir figure 16). En effet, comme chaque phase est débutée dans le centre de référence, le paramétrage d'une date de J1 de la cure suivante n'a qu'une valeur informative. De plus, le patient devra être réinclus dans la phase suivante à la date dictée par le centre de référence.

Une différence a été relevée au CH1. Elle concernait la durée du cycle d'intensification retardée T-HR pour lequel une durée de 50 jours est paramétré alors qu'une durée de 57 jours est mentionné sur le protocole du CHU. D'après le référentiel de l'essai clinique, le traitement dure bien 50 jours suivis d'au minimum 7 jours de repos avant le prochain cycle ce qui correspond bien à un cycle de 57 jours.

III.3.2.1.3. Dispositif d'administration ou solvant

Chaque CH utilise en moyenne, pour l'ensemble de ses protocoles, 25 dispositifs d'administration (seringues, poches...) ou solvants de dilution de nature (Chlorure de Sodium 0.9% ou Glucosé 5%) ou de volumes différents de ceux utilisés dans le centre de référence. Au CHU, une attention toute particulière est portée soit au respect des préconisations mentionnées dans le protocole d'essai clinique, soit à l'administration du plus petit volume possible en pédiatrie. Cela peut être à l'origine de différences importantes avec le paramétrage d'un traitement adulte.

Notons pour l'exemple qu'une poche de 100 mL de NaCl 0.9% est utilisée pour l'administration de cytarabine dans les CH 2, 4, 7, 9 et 10 tandis que le CHU utilise une poche de 50mL NaCl 0.9%. Compte tenu de la faible posologie dans les blocs d'aracytine (75 mg/m²), un volume de seulement 50 mL permet à ces préparations de rester dans la gamme de stabilité démontrée par le fabricant jusqu'à une concentration de 20 mg/mL (92).

De plus les dispositifs d'administration et solvants de dilution référencés dans tous les centres du réseau ne sont pas les mêmes ce qui peut impliquer des divergences. Les centres doivent donc parfois s'adapter à ce qui est à leur disposition.

Pour prendre un exemple concret, le RCP de l'étoposide mentionne que la concentration de la solution diluée ne doit pas dépasser 0,4 mg/mL en raison du risque de précipitation (93). A Bordeaux, pour réaliser la préparation d'étoposide, une poche vide est donc utilisée et remplie avec du G5% pour obtenir une concentration finale de 0.4 mg/mL. Le ciblage de cette concentration garantit la perfusion d'un volume le plus faible possible. Cependant, un des centres (CH 2) a paramétré pour cette préparation une poche de G5% avec un volume fixe de 250 mL ; cela s'avère problématique dès que la dose prescrite dépasse 100 mg. Ce cas de figure est possible puisqu'à la posologie d'étoposide de 150 mg/m², cette concentration seuil autorisée est dépassée dès que la surface corporelle de l'enfant dépasse 0.66m².

Le recueil de ces informations nous a également permis de mettre en évidence des pratiques potentiellement bien plus à risque. En effet, deux centres (CH 5 et 11) ont paramétré les préparations de vincristine en seringues ce qui, comme abordé précédemment, est contraire à toutes les recommandations en raison du nombre de décès décrits à la suite d'administrations inappropriée par voie intratéchale. Cette pratique est pourtant mentionnée dans la liste never events de l'ANSM.

Enfin, dans un des centres (CH 2), les administrations destinées à la voie IT sont codées avec des seringues de 5 mL contre des seringues de 1 mL au CHU. L'utilisation de seringues de 5 mL graduées de 0.2 en 0.2 mL n'offre pas une précision suffisante pour respecter exactement la dose prescrite de méthotrexate (8, 10, 12 ou 15 mg selon l'âge du patient).

III.3.2.1.4. Ordre d'administration

L'ordre d'administration des agents de chimiothérapie demeure controversé, mais il semble qu'une tendance se dégage pour administrer les agents vésicants en premier. Un des justificatifs proposés est que l'intégrité vasculaire diminue avec le temps, les veines étant plus stables et moins irritées en début de traitement. L'évaluation de la perméabilité de la veine est aussi plus précise, et le patient plus apte à détecter les symptômes de l'extravasation.

À l'opposé, l'agent vésicant peut masquer une contraction des veines, phénomène précurseur de l'extravasation. L'administration de l'agent vésicant en premier peut irriter et fragiliser les veines pour la suite du traitement. Certains protocoles ne respectent cependant pas cet ordre afin de respecter des considérations pharmacocinétiques et d'éviter une augmentation de la toxicité (94).

Dans le cadre du protocole CAALL, quelques recommandations relatives à l'ordre d'administration sont précisées : c'est le cas pour la vincristine dont l'administration doit avoir lieu au moins 12 heures avant celle d'Oncaspar® (Peg-Asparaginase) afin de limiter la toxicité. Cependant, la plupart du temps, l'ordre d'administration reste à la discrétion du centre utilisateur. Par exemple dans le CH 1 la cytarabine IV est administrée à J31 de l'intensification retardé du groupe B-MR, B-SR et T-HR avant les IT alors que cet ordre est inversé au CHU. Cela reflète ici uniquement une organisation différente. A Bordeaux les IT sont préparées en premier pour respecter un circuit de production différent entre les IT et les IV tandis qu'au CH 1 un circuit de transport spécifique des IT est en place.

Nous avons également observé dans le CH 3 que la doxorubicine et la vincristine des J1, J8 et J15 de l'intensification retardée B-SR sont paramétrées pour une administration à la même heure. Aucune bibliographie n'a été retrouvée sur une administration simultanée de ces deux produits.

III.3.2.1.5. Durée d'administration

Il a été retrouvé des durées d'administration variables dans les différents centres du réseau. Le RCP de la vincristine recommande d'administrer la solution en perfusion intraveineuse rapide de 5 à 10 minutes après dilution dans une poche de perfusion de 50 mL (95). C'est cette même durée qui est mentionnée dans l'essai clinique. En revanche elle est administrée sur 15 min au CH 4, 6 et 7 et sur 30 minutes dans le CH 3.

De même que le RCP de l'etoposide mentionne une durée d'administration de 30 à 60 minutes (93) tandis que le CH 2 a codé une administration sur 2 heures.

Ces divergences n'entraînent qu'une durée de prise en charge différente pour le patient.

Une erreur de retranscription a également été détectée au CH 10 avec une durée de perfusion de 10h des préparations de vincristine dans le protocole consolidation T-HR contre 10 minutes au CHU Bordeaux. Cette erreur de paramétrage liée à la confusion entre heures et minutes traduit bien l'importance et l'utilité d'une double validation imposée par l'éditeur avant d'avoir la possibilité d'inclure un patient dans le protocole.

III.3.2.2. Discordances majeures

Des discordances jugées majeures car pouvant impacter la sécurité et l'efficacité du traitement ont été définies :

- Posologies différentes de celles attendues
- DCI différentes de celles attendues
- Jour d'administration différent de celui mentionné dans le protocole du CHU
- Posologie spécifique à une tranche d'âge non précisée dans le nom du protocole
- Posologie spécifique à une tranche d'âge différente de celle mentionnée dans le nom du protocole
- Dose maximale de vincristine non paramétrée
- Voie d'administration différente mentionnée dans le protocole du CHU

Ces discordances majeures sont détaillées dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Vue d'ensemble des discordances majeures relevées dans le paramétrage des protocoles CAALL.

	CH 1	CH 2	CH 3	CH 4	CH 5	CH 6	CH 7	CH 8	CH 9	CH 10	CH 11
Posologie	0	11	0	0	4	0	0	0	0	0	0
DCI	0	3	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Jour d'administration	0		0	6				0	0	5	
Voie d'administration différente	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nombre de discordances majeures											
Posologie spécifique à une tranche d'âge non précisée dans le nom du protocole	0	3	6	0	0	1	0	0	1	6	0
Posologie spécifique à une tranche d'âge différente de celle mentionnée dans le nom du protocole	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Dose maximale de vincristine non paramétrée ou différente de 2 mg	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Aucune discordance majeure n'a été relevée dans 3 centres. Une seule discordance majeure est retrouvée dans 3 centres contre 2 à 10 observées dans 3 autres centres. Enfin, dans deux centres, nous avons retrouvé plus de 10 discordances majeures.

III.3.2.2.1. Posologies différentes de celles attendues

Dans le protocole d'essai clinique CAALL, bien que certains aspects de l'administration restent à la discrétion du centre utilisateur, toutes les posologies des différentes molécules sont clairement précisées. Sur les 11 Centres Hospitaliers, 9 n'ont montré aucune différence entre le protocole d'essai clinique et leur codage sur Chimio[®]. Ce n'est pas le cas des deux derniers CH dans lesquels au moins une divergence a été relevée par rapport au protocole CAALL.

Dans le CH 2, les posologies de deux molécules destinées à une administration par voie IT sont différentes de celles figurant dans l'essai clinique :

- Paramétrage de doses de méthotrexate allant de 12 à 40 mg contre les 8 à 15 mg préconisés dans l'essai clinique.
- Paramétrage de doses de cytarabine allant de 25 à 50 mg contre les 20 à 30 mg préconisés dans l'essai clinique

Après vérification sur les comptes rendus d'hospitalisation, aucune IT surdosée n'a été administrée dans ce CH. Cependant ce mauvais paramétrage impose qu'une correction manuelle de posologie doit être faite systématiquement dès lors qu'un patient est traité. Cela entraîne un risque majeur d'erreur en cas d'oubli.

Une autre divergence concerne le CH 5 dans lequel les blocs de 4 jours consécutifs de cytarabine IV sont paramétrés à la dose de 100 mg/m² contre 75 mg/m² mentionnés dans le protocole d'essai clinique.

III.3.2.2.2. DCI différentes de celles attendues

Aucune divergence de molécules d'anticancéreux n'a été relevée.

Les seuls écarts observés dans 2 CH concernent l'utilisation de molécules de corticoïde différentes de celles mentionnées dans l'essai clinique pour l'administration intratechale.

En effet, le protocole CAALL préconise l'utilisation en administration IT, hors AMM, d'hydrocortisone succinate sodique (hydrocortisone Upjohn[®]) puisque cette spécialité pharmaceutique ne contient pas d'agent conservateur. Le bon profil de tolérance au niveau de la toxicité neurologique est d'ailleurs validé par des essais cliniques chez l'enfant. Pour rappel, l'unique spécialité possédant une AMM pour la voie intrathécale est la prednisolone acétate (Hydrocortancyl[®]). Cependant, la présence d'un conservateur (alcool benzylique) fait que ce médicament n'est pas recommandé dans l'essai. L'utilisation de corticoïdes en IT permet de réduire l'incidence des arachnoïdites (inflammation des méninges) consécutives à la chimiothérapie grâce à leur action anti-inflammatoire (57).

Dans ces 2 centres, le paramétrage de l'hydrocortisone était remplacé par de la méthylprednisolone (dépo medrol[®], solumedrol[®]).

Comme ces deux molécules n'ont pas la même puissance, leur posologie doit être adaptée (tableau 6). En effet, l'action anti-inflammatoire de la méthylprednisolone est 5 fois supérieure à celle de l'hydrocortisone.

Or, dans le CH 2, les doses de méthylprednisolone paramétrées en IT sont comprises entre 15 et 40 mg contre une posologie d'hydrocortisone prévue entre 8 et 15mg dans le CAALL.

Pour le CH 7, un seul protocole Chimio® d'IT sur 5 contenait de la méthylprednisolone au lieu de l'hydrocortisone. Celui-ci a été immédiatement inactivé et est donc inutilisable par les médecins.

Tableau 6 : Tableau des puissances des corticoïdes

	Puissance relative		Dose équivalente (mg)	Demi-vie plasmatique (min)	Demi-vie biologique (h)
	Glucocorticoïdes	Minéralocorticoïdes			
Demi-vie courte					
Cortisol (= hydrocortisone)	1	1	20	90	8-12
Cortisone	0,8	0,8	25	30	8-12
Demi-vie intermédiaire					
Prednisolone	5	0,3	5	200	12-36
Prednisone	4	0,3	5	60	12-36
Méthylprednisolone	5	0	4	180	12-36
Triamcinolone	5	0	4	300	12-36
Demi-vie longue					
Dexaméthasone	25-30	0	0,75	100-300	36-54
Bétaméthasone	25-30	0	0,75	100-300	36-54
Fludrocortisone	10	250	2	200	12-36

III.3.2.2.3. Jour d'administration différent de celui attendu

Les jours d'administration sont définis dans le protocole d'essai clinique. Chaque jour de traitement d'une phase donnée est indiqué afin de respecter un délai d'intercure et une toxicité minimale.

Dans le CH 4, une triple IT est paramétrée à J3, J16, J31 et J46 du protocole de consolidation T-HR. Or, dans le protocole d'essai clinique, cette triple IT est prévue seulement à J3 et J31 sauf si le patient présente un statut SNC3 (LCR avec 5 éléments ou plus / mm³ et présence de blastes sur le frottis lu après cyto centrifugation). Dans ce cas et seulement dans ce cas, des triples IT supplémentaires sont prévues aux J16 et J46. Un paramétrage par défaut de ces jours de traitement pourrait potentiellement aboutir à des administrations non prévues.

Dans le CH 10, un décalage d'un jour des blocs d'administration de cytarabine dans le protocole consolidation T-SR a été observé. En effet, les administrations de cytarabine sont prévues dans l'essai clinique de J3 à J6, de J10 à J13, de J17 à J20 et de J24 à J27 tandis que ces blocs sont paramétrés de J2 à J5, de J9 à J12, de J16 à J20 et de J24 à J26. Outre le décalage des jours d'administration, la durée paramétrée des deux derniers blocs n'est pas

conforme puisque respectivement de 5 et 3 jours au lieu des 4 jours consécutifs prévus dans l'essai clinique.

III.3.2.2.4. Voie d'administration différente de celle attendue

Aucune voie d'administration différente de celle prévue dans l'essai clinique n'a été observée lors du recueil.

III.3.2.2.5. Posologie spécifique à une tranche d'âge non précisée dans le nom du protocole dans le LAP

Dans le protocole CAALL, les doses des molécules destinées aux administrations IT sont adaptées à l'âge de l'enfant tel que décrit dans la Figure 19 présentée ci-dessous.

2. Triple intrathecal injections:

Age (years)	MTX methotrexate for IT	Ara-C cytarabine	Hydro-Cortisone HemiSuccinate
1 ≤ age < 2	8 mg	20 mg	10.0 mg
2 ≤ age < 3	10 mg	25 mg	12.5 mg
3 ≤ age < 10	12 mg	30 mg	15.0 mg
≥ 10	15 mg	30 mg	15.0 mg

Figure 19 : Extrait du protocole CAALL mentionnant la posologie des IT en fonction de l'âge

Un paramétrage d'un de ces dosages sans le mentionner dans le nom du protocole Chimio® pourrait engendrer une inclusion fortuite pour un enfant n'appartenant pas à la tranche d'âge visée. Lors de l'étude, 5 CH présentaient au moins une posologie spécifique à une tranche d'âge sans le préciser dans le nom du protocole.

Un paramétrage simple de chimio® permet pourtant, en utilisant le mode « multiligne de dose », de programmer une dose s'adaptant au gabarit ou à l'âge de l'enfant (figure 20). Ainsi, pour un enfant donné inclus dans un protocole unique, le logiciel utilisera automatiquement la dose protocolaire correspondant à son âge ou à son poids. Cela permet de réduire le risque d'erreur d'adaptation posologique à l'âge.

Jour 1	- Jour de validation médicale					
D.C.I. et Produit	Dose / J	Nb J	Voie	Durée	Chrono	
cytarabine IT	 De 1 ans à 2 ans 20 mg De 2 ans à 3 ans 25 mg De 3 ans à 99 ans 30 mg	1	IT	0h00	00H00	
méthotrexate IT	 De 1 ans à 2 ans 8 mg De 2 ans à 3 ans 10 mg De 3 ans à 10 ans 12 mg De 10 ans à 25 ans 15 mg	1	IT	0h00	00H00	
hydrocortisone IT	 De 1 ans à 2 ans 10 mg De 2 ans à 3 ans 12.5 mg De 3 ans à 99 ans 15 mg	1	IT	0h00	00H00	

Figure 20 : Extrait d'un plan d'administration avec l'utilisation d'un mode "multiligne de dose"

III.3.2.2.6. Posologie spécifique à une tranche d'âge différente de celle dans le nom du protocole dans le LAP

Cette discordance se recoupe avec la précédente mais est plus à risque d'erreur. En effet dans le CH 10 les protocoles Chimio® nommés « Consolidation T-HR de 3-99ans » et « Intensification retardée n°1 T-HR de 3 à 99 ans » comportent des doses de méthotrexate IT prévus pour les enfants de plus de 10 ans uniquement. Dans ce cas précis le prescripteur peut être amené à inclure un patient dans ce qu'il pense être le bon traitement sans être conscient du surdosage possible en méthotrexate.

Pour cette discordance le mode « multiligne de dose » permet également de prévenir de ce type d'erreur.

III.3.2.2.7. Dose maximale de vincristine

Le protocole d'essai clinique mentionne pour chaque jour de traitement par vincristine une posologie maximale de 2mg. « Vincristine: 1.5 mg/m² (maximum total dose: 2 mg) ». Cette dose de 2 mg correspond également à la dose maximale adulte d'après le RCP (96). Dans tous les centres du réseau, ce paramètre est systématiquement renseigné et correct. De 1970 à 2002, 18 « cases reports » de patients ayant reçu par inadvertance des surdoses de vincristine ont été publiés. Les signes et symptômes d'un surdosage en vincristine comprenaient une déficience sensorielle et atteinte du nerf moteur commençant dans les heures suivant le surdosage. Tous les patients ont présenté un certain degré de dysfonctionnement cérébral, y compris l'insomnie, l'agitation, la confusion et, occasionnellement, hallucinations et coma. Une activité épileptique généralisée un à sept jours après le surdosage a été décrite chez 11 des 18 patients (97).

IV. Analyse comparative du codage des DCI

Le logiciel CHIMIO® nécessite un paramétrage individuel de chaque molécule (ou DCI) et de chaque spécialité qui lui est rattachée avant leur utilisation dans les protocoles. Ce paramétrage sera commun à tous les protocoles incluant une même molécule puisque les données saisies concernent soit la stabilité d'une solution prête à l'emploi après ouverture ou dilution, soit la stabilité d'une poudre pour préparation injectable après reconstitution ou dilution. Ce sont ces données de stabilité qui dicteront la péremption des préparations et des reliquats (c'est-à-dire les résiduels d'anticancéreux générés lors de la fabrication). Or cette stabilité est directement liée à la concentration des solutions ou suspensions reconstituées et/ou diluées, aux solvants compatibles utilisés et aux conditions de conservation (température, sensibilité à la lumière) ; tous ces items seront donc également paramétrés.

IV.1. Méthode de comparaison

Lors du questionnaire, ce paramétrage a été recueilli pour les 7 molécules utilisées en voie IV (Vincristine, Crisantaspase, Cytarabine, Doxorubicine (ou adriblastine), Cyclophosphamide, Etoposide base, Etoposide phosphate) et les 3 molécules utilisées en voie IT (Cytarabine, Methotrexate et Hydrocortisone), dans au moins un CH du réseau pédiatrique.

Les données de stabilité de chaque molécule utilisée dans une préparation réalisée par les pharmaciens du réseau sont confrontées aux données de l'AMM retranscrites dans le RCP du produit. Nous avons également eu recours à la consultation d'études de stabilité publiées. Une des sources usuellement utilisées par les pharmaciens est Stabilis®. Il s'agit d'une base de données dont l'objectif est de fournir un guide clair sur la stabilité des médicaments injectables, basée sur des études dont le niveau de preuve est mentionné (figure 21) et qui puisse être consulté sans la barrière du langage (98).

Concernant les reliquats, assez peu de laboratoires mentionnent dans les RCP de leurs produits une durée de conservation après ouverture. Cependant l'OMEDIT centre a publié en 2014 une fiche de bon usage relative à la gestion des reliquats en unité de reconstitution centralisée (99). Les durées de conservation des reliquats paramétrés dans le réseau RESILIAENCE sont donc comparées aux RCP dès que possible et aux recommandations de l'OMEDIT centre.

Les données relatives aux voies IV et IT seront exploitées distinctement pour tenir compte d'un risque microbiologique prédominant pour la voie IT.

Cotation A OU A+ si aspect subvisuel compris	
	<ul style="list-style-type: none"> - Méthode séparative et validation "complète" de la méthode (linéarité, répétabilité, reproductibilité, capacité indicatrice de stabilité) et variabilité faible (CV<5%) - Stabilité chimique établie avec 95% de la concentration initiale et stabilité physique étudiée (aspect visuel)
Cotation B OU B+ si aspect subvisuel compris	
	<ul style="list-style-type: none"> - Critères identiques à A mais stabilité physique non étudiée - OU stabilité établie avec 90% de la concentration initiale avec méthode analytique validée et variabilité faible
Cotation C OU C+ si aspect subvisuel compris	
	<ul style="list-style-type: none"> - Stabilité établie avec 95% de la concentration initiale mais méthode séparative comportant jusqu'à 2 critères défailants <ul style="list-style-type: none"> - Capacité indicatrice de stabilité insuffisamment évaluée - Variabilité des résultats (CV > 5%) - Répétabilité et/ou reproductibilité non précisée(s) ou supérieure(s) aux bornes fixées ¹ - Expression des résultats non chiffrée - Séparation des produits de dégradation et de l'étalon interne insuffisamment évaluée - OU choix non justifié d'une méthode autre que CLHP et stabilité établie avec 95% de la concentration initiale
Cotation D	
	<ul style="list-style-type: none"> - Stabilité établie avec 90% de la concentration initiale mais méthode séparative comportant un ou plusieurs critères défailants - OU stabilité établie avec 95% de la concentration initiale mais méthode séparative comportant plus de 2 critères défailants - OU choix non justifié d'une méthode autre que CLHP et stabilité établie avec 90% de la concentration initiale

¹ Répétabilité (précision intra-série) : CV < 2% et Reproductibilité (précision inter-série) : CV < 4%



Hors cotation : informations issues des laboratoires fabricants

Figure 21 : Niveau de preuve des études de stabilités sur l'application Stabilis®

IV.2. Analyse du paramétrage des DCI destinées à une administration IV

Les DCI utilisées en IV dans les CH ont toutes été compilées dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Durée de stabilité des préparations IV et reliquats de chimiothérapies

DCI	Conditions de conservation		Durées limites de conservation de la préparation paramétrées		Stabilité du RCP	Stabilité de la littérature	Niveau de preuve Stabilis®	Durées limites de conservation des reliquats paramétrées
	Ambiant	2-8°C	2-7 jours	4-84 jours				
Vincristine	Ambiant		24 heures(96)	84 jours(100)	24 heures(96)	84 jours(100)	A+	
	2-8°C		48 heures(96)	84 jours(100)	48 heures(96)	84 jours(100)	A+	0-30 jours
Crisantaspase	Ambiant		8 heures (101)		8 heures (101)			0-8 heures
	2-8°C		8 heures (101)		8 heures (101)			8 heures
Cytarabine IV	Ambiant		24 heures(102)	28 jours(92)	24 heures(102)	28 jours(92)	HC	0-8 heures
	2-8°C		72 heures(102)	28 jours(92)	72 heures(102)	28 jours(92)	HC	8 heures
Cyclophosphamide	Ambiant							
	2-8°C		24 heures -30 jours	30 jours(104)	24 heures(103)	30 jours(104)	D	12h - 30 jours
Doxorubicine	Ambiant		7 jours	28 jours(92)	24 heures(105)	28 jours(92)	HC	7 jours
	2-8°C		1 -28 jours	28 jours(92)	48 heures(105)	28 jours(92)	HC	5 - 30 jours
Etoposide base	Ambiant		24 heures	7 jours(106)	96 heures(93)	7 jours(106)	D	5 jours
	2-8°C							
Etoposide Phosphate	Ambiant		2 jours	31 jours(108)	4 jours(107)	31 jours(108)	B+	7 jours
	2-8°C			31 jours(108)		31 jours(108)	B+	

HC : Niveau de preuve « Hors Cotation » sur Stabilis®

Concernant les préparations la plupart des durées extrêmes de stabilité ont été retrouvées dans la littérature. Elles s'avèrent conformes à ce qui étaient attendu à une exception près. Cette exception concerne la Crisantaspase pour laquelle nous ne disposons que des données du fabricant. Celles-ci recommandent une conservation de 8h maximum pour la préparation diluée (101) .

Un centre (CH n°7) a paramétré une durée de conservation supérieure (48h), ce qui n'est pas recommandé compte tenu qu'il s'agit d'une enzyme dont l'efficacité clinique est corrélée aux concentrations sériques et donc à une activité sérique minimale (au moins = 0,1 UI/mL).

Concernant les reliquats, plusieurs péremptions observées dans les différents centres étaient supérieures aux RCP ou recommandations de la fiche de bon usage relative à la gestion des reliquats en unité de reconstitution centralisée de l'OMEDIT Centre (99).

Le reliquat de la cyclophosphamide du CH n°8 a été paramétré pour une conservation de 30 jours, ce qui dépasse les 28 jours recommandés par l'OMEDIT.

La fiche de bon usage des reliquats mentionne également une durée maximale de conservation de 30 jours de la doxorubicine au réfrigérateur (99). Un centre a paramétré un reliquat en dehors de ces recommandations avec une durée de conservation de 7 jours à température ambiante (CH n°1).

Le cas des spécialités (générique ou princeps) rattachées aux DCI et destinées à la voie IV ne semble pas problématique même si nous avons noté qu'elles peuvent être différentes entre le CHU et les centres périphériques. En effet, la littérature ne décrit pas de modification de la réponse clinique liée au switch d'une spécialité vers une spécialité générique en ce qui concerne les molécules de chimiothérapie destinées à la voie veineuse. Nous retrouvons uniquement ce type de problème lors de switch de molécules per os telle que l'imatinib utilisée chez l'adulte (109). Cela se traduisait par l'apparition de nouveaux effets secondaires, vraisemblablement en lien avec des formulations différentes.

IV.3. Analyse du paramétrage des DCI destinées à une administration IT

Comme il est impossible de paramétrer plusieurs stabilités différentes sur une même fiche DCI, certains centres ont pris le parti de recréer une fiche spécifique aux IT. En effet, pour cette voie d'injection, le risque microbiologique est particulièrement important et nécessite d'adapter la durée de conservation.

Sur les 8 centres utilisant du méthotrexate, de l'hydrocortisone ou de la cytarabine en IT, seuls 6 ont un codage des DCI spécifiques aux molécules utilisées pour cette voie d'administration. De plus les spécialités associées à cette préparation peuvent être inadaptées (Méthotrexate 1g / 10mL, 5mg / 2mL associées aux préparations d'IT dans certains centres). En effet, certaines spécialités de méthotrexate et de la cytarabine ne sont pas compatibles avec cette voie puisqu'ils contiennent des adjuvants et/ou de conservateurs. De même, des spécialités avec des concentrations importantes (de l'ordre de 100 mg/mL) sont contre-indiquées en IT puisque les volumes à administrer sont très petits avec de forts risques d'inexactitude.

Concernant l'hydrocortisone, elle est utilisée hors AMM dans les conditions prévues par le protocole CAALL.

Les durées de stabilité des préparations IT et reliquats de chimiothérapies ont été compilés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Durée de stabilité des préparations IT et reliquats de chimiothérapies

DCI	Conditions de conservation	Durées limites de conservation de la préparation paramétrées	Durées limites de conservation des reliquats paramétrées
Methotrexate IT	Ambiant	8-24 heures	2-60 jours
	2-8°C	3-4 jours	4 heures-5 jours
Cytarabine IT	Ambiant	8 heures-7 jours	4 heures- 120 jours
	2-8°C	3-7 jours	30 jours
Hydrocortisone IT	Ambiant	4-24 heures	4-24 heures
	2-8°C		

Concernant les reliquats de la cytarabine ou du méthotrexate, l'OMEDIT Centre mentionne une stabilité de 28 jours au réfrigérateur pour les solutions prêtes à l'emploi de cytarabine et de 30 jours à température ambiante pour les deux DCI (99).

Un seul paramétrage s'avère supérieur à ces recommandations (CH 3) puisque des conservations de 60 et 120 jours sont retrouvées respectivement pour le méthotrexate et la cytarabine.

Cependant la fiche OMEDIT ne prend pas en compte le risque microbiologique des injections IT. Au CHU comme dans plusieurs centres, des flacons non percutés sont systématiquement utilisés pour les préparations destinées aux administrations IT. Etant donnée le faible prix de ces spécialités, cette pratique est à promouvoir pour limiter au maximum le risque microbiologique.

Il est difficile de donner une durée de stabilité de ces préparations étant donné que le risque majeur de cette voie d'administration est microbiologique et donc dépend de la maîtrise des conditions aseptiques de fabrication. Certaines études mentionnent une conservation des préparations destinées à une administration IT pendant une durée maximale de 4 jours (110,111).

Le GERPAC a pour sa part émis un guide concernant l'attribution de la durée de conservation microbiologique aux préparations aseptiques en pharmacie hospitalière (112). Ce guide cite notamment des recommandations empiriques de durées de conservations des préparations à risque émises dans certains pays comme les Pays-Bas (7 jours au froid) et les Etats Unis (1 jour à température ambiante ou 2 jours entre 2 et 8°C).

Discussion

Ce travail s'inscrit dans une démarche d'harmonisation des pratiques au sein d'un réseau de santé oncopédiatrique. L'objectif de cette étude est d'observer la cohérence des pratiques de prescription informatisée et de préparation des médicaments anticancéreux.

Circuit des chimiothérapies :

L'analyse du questionnaire traitant du circuit des chimiothérapies dans les différents centres nous montre une bonne conformité par rapport à la réglementation en vigueur. Ce résultat était attendu dans la mesure où tous les centres ont obtenu une autorisation de l'ARS pour effectuer des préparations magistrales, dont les médicaments anticancéreux injectables. Il n'en est pas moins vrai que la confrontation des pratiques inter-établissements est riche d'enseignements. En premier lieu, des aspects de la prise en charge très intéressants au niveau sécuritaire ont été relevés et méritent alors d'être partagés au sein du réseau ; cela peut être le cas des différentes méthodes de prévention des risques liés aux administrations par voie intrathécale (pictogramme autocollant sur la préparation, caisses de transport identifiées et dédiées) de l'utilisation d'une Lab-box® certifiée UN3373 pour le transport de produit à risque ou du déploiement d'un l'outil informatique pour « matcher » le code à barres de la préparation avec le code à barres présent sur le bracelet d'identification du patient. Si ce dernier projet nécessite de s'inscrire dans un schéma directeur informatique des établissements, d'autres sont peu onéreux et faciles à mettre en œuvre.

Ce partage d'expériences permet de s'inspirer du travail des uns des autres pour tendre à une harmonisation et une sécurisation des pratiques. Une formalisation sous forme de partage de pratiques ou d'audits croisés entre les établissements membres du réseau RESILIAENCE est à promouvoir

Paramétrage général de l'outil

Ces entretiens ont également permis de sensibiliser les centres aux paramètres généraux spécifiques à la pédiatrie qu'il est indispensable de renseigner dans le logiciel d'aide à la prescription et à la préparation. C'est notamment le cas de la formule de calcul utilisée pour l'évaluation de la surface corporelle. La première remarque concerne l'observation de l'utilisation de formules non spécifiques à la pédiatrie du fait d'une méconnaissance des paramètres à renseigner dans le logiciel pour avoir accès aux formules pédiatriques. Cela relève clairement d'une méconnaissance des potentialités du logiciel Chimio®, et ne peut être solutionnée que par une formation de base à l'outil. La seconde remarque relève de l'utilisation de formules paramétrées qui ne sont pas soit pertinentes, soit utilisées à bonne escient lorsque l'application de celles-ci est conditionnée par l'âge ou le poids. Cela se traduit par un impact potentiel sur la posologie prescrite.

A l'échelle du réseau, il semble possible que ce type de paramètre puisse faire l'objet de consensus. La seule réserve concerne les centres qui prennent également en charge des enfants suivis par les services d'oncopédiatrie d'autres centres de référence (Agen avec le CHU de Toulouse, La Rochelle avec le CHU Poitiers) avec lesquels il pourrait y avoir des divergences.

Paramétrage des protocoles

Concernant le codage des protocoles nous avons constaté que seul le CHU avait un paramétrage exhaustif des 7 bras du protocole CAALL. Cela s'explique facilement par le fait que certains bras sont exclusivement réalisés dans le centre de référence. De plus, le nombre d'enfants pris en charge variant de façon importante selon les centres, la plupart ne paramètre par commodité que les bras dont ils ont besoin dans leur pratique quotidienne en fonction de l'enfant accueilli. De fait cette pratique n'a aucun impact potentiel sur les patients.

Par contre, nous avons également pu constater qu'un nombre important de centres paramètrent parfois seulement la DCI administrée au sein d'une phase du protocole, puisqu'en fonction du suivi imposé par le protocole de recherche clinique et des molécules administrées, les enfants sont alternativement pris en charge par le CHU ou le Centre périphérique. Cependant, cette approche n'est pas optimale puisqu'au moment de la prescription et de la validation, le prescripteur puis le pharmacien ne disposent pas d'une vision globale de l'ensemble de la phase en cours et peuvent être rapidement perdu dans la chronologie de la prise en charge. Cela est surtout indispensable pour comprendre la prise en charge lorsque les enfants subissent des décalages d'administration d'anticancéreux dans la cure pour des problèmes de tolérance ou d'infection. L'information émanant de la PUI du CHU, reçue systématiquement par le centre périphérique avant l'accueil d'un enfant, contribue cependant à comprendre le phasage de la prise en charge.

Au niveau du paramétrage entre les centres, nous avons pu constater des discordances que nous avons qualifiées de mineures. La plupart de ces discordances sont liées à des pratiques organisationnelles et sont donc justifiées par les centres. Les unités de production d'anticancéreux ne disposent pas des mêmes moyens pour assurer leur activité, notamment sur le plan matériel et logistique. Chaque centre s'adapte donc à ses contraintes et le risque est considéré comme maîtrisé. Par exemple les discordances liées aux paramétrages des volumes et solvants utilisés sont souvent imputables à des habitudes historiques de centre qui n'intègrent pas forcément les spécificités physiologiques des enfants. La disponibilité de certains dispositifs médicaux tels que les poches vides peut également être invoquée. Pour améliorer ce point, le réseau RESILIAENCE a mis à disposition un tableau d'aide à la reconstitution des préparations pédiatriques disponible sur le site internet du réseau. Cela permettra une continuité des soins plus homogène entre le CHU et les centres de périphérie.

Parallèlement, l'étude nous a permis d'identifier des paramétrages potentiellement à risque que nous avons appelé discordances majeures.

Le paramétrage de protocoles avec des posologies supérieures à celles devant être prescrites et qui nécessitent des corrections manuelles des prescriptions augmentent fortement la probabilité d'erreur. C'est ce qui peut être observé dans 3 cas de figures :

- lorsque le protocole n'est pas dédié uniquement à un protocole de traitement pédiatrique. Le cas le plus représentatif est le cas de protocole dont le libellé mentionne uniquement « *Vincristine* » sans plus d'information
- lorsque le paramétrage pédiatrique des administrations par voie intrathécale mentionne une dose par défaut sans employer le mode « multidose » qui permet un ajustement à l'âge ou au poids
- lorsque le libellé du protocole partiel des administrations par voie intrathécale regroupe plusieurs tranches d'âge avec un paramétrage de dose unique.

Le logiciel de prescription est normalement conçu pour sécuriser au maximum la prescription en proposant, par défaut, la dose juste pour un protocole donné et éviter ainsi les manipulations pouvant conduire à ces erreurs. S'il n'existe pas limitation sur les concessions de doses (c'est-à-dire qu'il est possible de prescrire de 100% à 0% de la dose paramétrée), il n'en est pas de même pour les augmentations de posologie. En effet, l'éditeur du logiciel a borné à 10% la possibilité d'augmenter la dose paramétrée pour pallier les erreurs de saisie informatique (oubli de virgule, chiffre inscrit en double...). Cependant, cette sécurité n'est réellement efficace que lorsque la dose paramétrée n'est pas d'emblée excessive comme c'est le cas dans les exemples relevés ci-dessus. Ainsi en faisant reposer sur le prescripteur la modification systématique de la dose paramétrée par défaut, nous générons de nouveaux risques, ce qui ne contribue pas à la sécurisation de la prise en charge de cette population de patients.

Nous avons également constaté quelques erreurs de retranscription lors du paramétrage de protocoles fournis par le CHU, erreurs imputables à la taille et à la complexité des phases de traitement du CAALL mais également à des défauts de saisie (erreur d'unités, mauvais choix de formule dans menu déroulant). L'obligation de double validation instaurée par l'éditeur est la principale sécurité pour pallier cette erreur et son intérêt ne doit donc pas être sous-estimé. Le mail de transmission envoyé par le CHU, de PUI à PUI, pour chaque initiation de traitement en CH périphérique est accompagné systématiquement par le protocole tel qu'il est paramétré dans le logiciel Chimio® du CHU. Ce mail mentionne entre autres les traitements administrés à Bordeaux, la DCI, la dose et les jours de traitements dans le CH de proximité jusqu'au retour de l'enfant à Bordeaux ce qui permet un ultime contrôle de concordance entre les doses transmises et les doses calculées par le logiciel.

Paramétrage des DCI et des spécialités

Le paramétrage des DCI et spécialités ne fait pas intrinsèquement partie du codage des protocoles puisque ce paramétrage peut concerner plusieurs protocoles et doit forcément être réalisé en amont. Cependant, toutes les données propres aux DCI et Spécialités seront importées lors du codage du protocole. Dans l'idéal, le protocole informatique est la retranscription fidèle du schéma thérapeutique prévu dans l'essai clinique. Or, celui ne précise pas forcément ni la nature des molécules (exemple : Etoposide Phosphate ou Etoposide base) ni le choix des spécialités (exemple : Cytarabine® ou Aracytine®), de leur forme (exemple : solution ou poudre), ou de leur concentration (exemple : méthotrexate 2.5 mg/mL jusqu'à 100 mg / mL). Le choix de la spécialité est pourtant particulièrement important puisque toutes les présentations ne sont compatibles ou autorisées.

Parmi les items de codages des DCI, ceux ayant trait à la stabilité sont très importants pour la pratique quotidienne. En effet, sur la base des données officielles mentionnées dans les RCP de chaque spécialité, il est très difficile de réaliser des productions par anticipation car les fabricants mentionnent fréquemment une durée de conservation inférieure ou égale à 48 heures sur la base des études de stabilité physicochimique. Tous les établissements du réseau ont donc recours à des données bibliographiques pour augmenter la durée de conservation des préparations et des reliquats. Les diverses sources bibliographiques expliquent notamment la disparité observée dans les durées de conservation programmées. L'extension des durées de conservation trouve sa justification dans la volonté d'optimiser les coûts globaux liées à la réalisation des chimiothérapies. Elle permet entre autres la réutilisation ultérieure des reliquats ou le recyclage de chimiothérapies non administrées au patient.

Ce raisonnement ne prévaut cependant que pour les DCI utilisées dans les préparations destinées à une administration par voie IV ; celles destinées à la voie IT devraient être codées séparément avec des durées de stabilité raccourcies pour tenir compte du risque microbiologique plus important. A ce titre, nous avons observé qu'une partie des centres ne fait pas la distinction entre les deux voies d'administrations dans la conservation du produit. Pour le paramétrage d'une même molécule avec des stabilités différentes, la solution passe par la création informatique de deux DCI nommées « *DCI IT* » et « *DCI IV* ». Cette pratique permet de ne pas prendre le risque d'administrer de molécules destinées à une administration par voie IT préparées longtemps à l'avance et empêche l'utilisation de reliquat « trop ancien » ayant déjà subi une manipulation donc un risque septique.

Formation

L'autre fait remarquable susceptible d'être un facteur d'iatrogénie est la différence de niveau de formation à l'utilisation du logiciel relevée entre les différents utilisateurs ainsi que l'habitude de prescrire avec cet outil. Compte tenu de la complexité de l'outil, du nombre important de paramètres à saisir, de la livraison de nouvelles versions, il semble que seul l'éditeur soit en mesure d'effectuer une remise à niveau des utilisateurs voire une formation initiale susceptible d'être suffisamment exhaustive pour que le paramétrage soit fait de la manière la plus efficace et sécuritaire possible. Or, un seul centre fait appel à l'éditeur pour des sessions de mise à niveau, les autres se contentant au mieux de formation interne, vraisemblablement pour des raisons de coût.

Une des pratiques portant également à questionnement est la délégation du paramétrage aux services informatiques pour la modification de paramètres. Cela tient sans doute de la volonté de limiter les accès à la base en centralisant les modifications. Cette pratique est acceptable dans la mesure la demande est exprimée clairement, retranscrite fidèlement et surtout validée pharmaceutiquement.

La pratique la plus potentiellement délétère mise en évidence s'avère être l'inclusion et la retranscription informatique de prescription manuelle par le pharmacien. Il est difficilement concevable que le pharmacien puisse suppléer l'absence de formation au logiciel de prescription du clinicien. Dans le cas présent, tous les verrous sécuritaires sautent puisqu'aucun contrôle effectif ne peut avoir lieu avant l'édition de la fiche de préparation et la mise en production.

Conclusion et perspectives

Les cancers pédiatriques sont des maladies rares qui bénéficient d'une prise en charge adaptée, avec une organisation des soins spécifiques. La lutte contre les cancers de l'enfant et de l'adolescent constitue d'ailleurs une priorité de la stratégie décennale 2021-2030 de lutte contre le cancer. En Nouvelle-Aquitaine, le réseau RESILIAENCE s'articule entre le CHU de Bordeaux, centre de référence, et des centres hospitaliers de périphérie. Cette organisation permet de garantir la continuité et la qualité de la prise en charge au niveau médical, technique, psychologique et social au plus près du domicile de l'enfant

Cette étude observationnelle de la cohérence des pratiques nous a permis de partager les expériences de prescription informatisée et de préparation des médicaments anticancéreux au sein du réseau RESILIAENCE. Globalement notre audit montre que même si les pratiques de préparation sont similaires sur de nombreux points, elles ne sont pas totalement homogènes entre les différents établissements de santé. Ceci n'est pas forcément péjoratif dans la mesure où les pratiques du CHU ne sont pas les seules garantes d'une prise en charge adéquate des patients.

Cependant, cette étude a également mis en lumière certains points de discordance. La plupart ont déjà fait l'objet d'améliorations par le biais de nos visites ou par le biais d'actions menés par des professionnels médicaux et pharmaceutiques qui se sont vu octroyer du temps dédié à ce réseau. D'autres actions ayant trait à l'utilisation de l'outil nécessiteront des formations qui devront être plus formalisées et mieux structurées.

L'intérêt d'évaluer, de réévaluer et faire évoluer régulièrement le paramétrage des logiciels métiers de préparations a aussi été mis en évidence dans ce travail. D'ailleurs, il précède le déploiement d'une nouvelle version du logiciel de prescription et de préparation Chimio® qui devrait donner, avec l'accord des établissements membres du réseau, un accès réciproque à une vision globale des traitements reçus dans les 2 établissements (CHU et centre périphérique) partageant la prise en charge d'un patient. En effet dans la version 6.0 de Chimio®, Computer Engineering a intégré la possibilité de définir plusieurs sites de préparation au lieu d'un seul. Via la version web du logiciel, un accès au thesaurus de tous les protocoles Chimio® du réseau sera rendu possible. Cela permettra d'avoir accès aux différents codages et historiques des enfants pris en charge dans chaque centre. Toutes ces améliorations contribueront à la sécurisation de la prise en charge pluridisciplinaire de cette population particulière de patients et à son suivi en temps réel.

Enfin, ce travail a mis en exergue la bonne implication des acteurs intervenant dans la prise en charge des enfants. Cela s'est traduit par une acceptation de tous à la participation à l'audit ainsi que par la volonté d'améliorer immédiatement les pratiques quand cela était possible

Il serait intéressant également de connaître le fonctionnement des autres réseaux français d'oncopédiatrie pour harmoniser les pratiques et s'inspirer de ce que font nos collègues au niveau national.

Un retour de ce travail sera fait de façon formalisée à tous les centres participants dans un but collaboratif de partage et d'amélioration des pratiques.

Références bibliographiques

1. STRATÉGIE DÉCENNALE DE LUTTE CONTRE LES CANCERS 2021-2030 FEUILLE DE ROUTE 2021-2025 [Internet]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille_de_route_-_strategie_decennale_de_lutte_contre_les_cancers.pdf
2. Circulaire DHOS/O n° 2004-161 du 29 mars 2004 relative à l'organisation des soins en oncologie pédiatrique - APHP DAJDP [Internet]. [cité 21 févr 2021]. Disponible sur: <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/circulaire-dhoso-n-2004-161-du-29-mars-2004-relative-a-lorganisation-des-soins-en-cancerologie-pediatrique/>
3. Le Réseau pédiatrique (RESILIAENCE) | Canceraquitaine [Internet]. [cité 24 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.canceraquitaine.org/le-r%C3%A9seau-p%C3%A9diatrique-resiliaence>
4. LOUVRIER M. STRATEGIE DE DEVELOPPEMENT D'UNE BASE PROTOCOLAIRE UNIQUE INFORMATISEE EN ONCOPEDIATRIE – APPLICATION AU SEIN DU RESEAU D'ONCOPEDIATRIE D'AQUITAINE, RESILIAENCE. Université de Lille; 2015.
5. Perreaux F, Hazane F, Fossé S, Graveleau A. Pédiatrie-Pédopsychiatrie. Elsevier Health Sciences; 2020. 181 p.
6. Autret-Leca E, Bensouda-Grimaldi L, Le Guellec C, Jonville-Béra AP. L'enfant et les médicaments : application à la prescription en pédiatrie. Arch Pédiatrie. 1 févr 2006;13(2):181-5.
7. Les spécificités des cancers des enfants et des adolescents - Cancérologie pédiatrique [Internet]. [cité 9 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Cancerologie-pediatrique/Les-specificites-des-cancers-des-enfants-et-des-adolescents#toc-les-cancers-les-plus-fr-quents>
8. Péquignot F, Jougla E, Le Toullec A, Bovet M. Mortalité par suicide chez les jeunes en France en 1997 et évolution depuis 1980. [Internet]. Bull Epidemiol Hebd 2000 ; 9 : 1-5.3. Chaise J-C. Veillance, bienveillance et non pas surveillance. Sud/Nord. 2008;(23):77-8.; Disponible sur: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2000/0009/beh_09_2000.pdf
9. Alliot A. Les principaux cancers des enfants, adolescents et jeunes adultes. Volume 1, Épidémiologie, traitements et conséquences. :87.
10. Cancer de l'enfant ou cancer pédiatrique : Symptomes et Traitements de ces maladies rares [Internet]. [cité 28 mars 2021]. Disponible sur: <https://curie.fr/dossier-pedagogique/les-cancers-de-lenfant>
11. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. Cancer. 2005;103(7):1457-67.
12. Incidence des cancers pédiatriques [Internet]. [cité 22 janv 2021]. Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/epidemiologie/Epidemiologie-des-cancers-pediatriques/Incidence-des-cancers-pediatriques>
13. Desandes E, Lacour B, Belot A, White-Koning M, Velten M, Tretarre B, et al. Incidence et survie des cancers de l'adolescent et de l'adulte jeune en France (1978-1997). Bull Cancer (Paris). 1 avr 2007;94.

14. Que sont les leucémies chez l'enfant ? | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 5 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/cancer/leucemie-enfant/que-sont-les-leucemies-enfant>
15. Classification de la leucémie aiguë lymphoblastique - Société canadien [Internet]. www.cancer.ca. [cité 27 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/leukemia-acute-lymphocytic-all/acute-lymphocytic-leukemia/classification-of-acute-lymphocytic-leukemia/?region=qc>
16. DeVita VT, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res.* 1 nov 2008;68(21):8643-53.
17. Evolution of Cancer Treatments: Chemotherapy | American Cancer Society [Internet]. [cité 16 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/history-of-cancer/cancer-treatment-chemo.html>
18. Clinique ANDEDP, Aulagner G, Cazin J-L, Lemare F, Limat S. *Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie*. Elsevier Health Sciences; 2020. 583 p.
19. Ray Page, and Chris Takimoto. Principles of chemotherapy [Internet]. [cité 16 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.coursehero.com/file/20906537/03chemoprinc/>
20. Qu'est-ce que la chimiothérapie ? - Chimiothérapie [Internet]. [cité 16 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chimiotherapie/Qu-est-ce-que-la-chimiotherapie>
21. Les cancers de l'enfant - Les cancers chez l'enfant [Internet]. [cité 16 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Les-cancers-chez-l-enfant/Les-cancers-de-l-enfant>
22. Accélérer la recherche fondamentale sur les cancers pédiatriques. Reconstitution de la task force [Internet]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/content/download/277376/3936941/file/S%C3%A9minaire%20Task%20Force%20p%C3%A9diatrie_21%20sept-Presentation.pdf
23. Fabre A. *Les essais cliniques en oncologie pédiatrique*. :82.
24. Challenges in prescribing drugs for children with cancer - ScienceDirect [Internet]. [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204508700305?casa_token=EM0jjSbrT8IAAAAA:MKehahMKBOwaatfloEGH3IUz1sCArO5IG0VvzY_BJz3BstQhCHU1RwRcKtPD-7lvJXSI0ZO_GyiA
25. Roussy G. *JOURNÉE RÉGIONALE DU RIFHOP*. :16.
26. Les réseaux régionaux de cancérologie - L'organisation de l'offre de soins [Internet]. [cité 27 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Les-reseaux-regionaux-de-cancerologie>
27. Empereur F. Accès aux soins des patients atteints d'un cancer, le rôle du réseau régional de cancérologie. *Actual Pharm.* 1 juin 2018;57(577):32-4.
28. Cancers des enfants et des adolescents : une organisation adaptée - Cancérologie pédiatrique [Internet]. [cité 21 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Cancerologie-pediatrique/Une-organisation-adaptee>

29. Thebaud E, Bertozzi AI, Bauvin E, Empereur F. Réseaux régionaux en cancérologie, collaboration équipes adulte et pédiatrique. *Bull Cancer (Paris)*. 1 févr 2021;108(2):159-62.
30. Coordination RESILIAENCE | Canceraquitaine [Internet]. [cité 5 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.canceraquitaine.org/coordination-resiliaence>
31. Structure oncopédiatrique de Bordeaux | Canceraquitaine [Internet]. [cité 5 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.canceraquitaine.org/structure-oncop%C3%A9diatrique-de-bordeaux>
32. Qu'est ce qu'une erreur médicamenteuse ? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 7 févr 2021]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Erreurs-medicamenteuses/Qu-est-ce-qu-une-erreur-medicamenteuse/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Erreurs-medicamenteuses/Qu-est-ce-qu-une-erreur-medicamenteuse/(offset)/0)
33. van den Bemt P, Egberts T. Drug-related problems: Definitions and classification. *Eur J Hosp Pharm Pr*. 1 janv 2007;13.
34. Martin DB, Kaemingk D, Frieze D, Hendrie P, Payne TH. Safe Implementation of Computerized Provider Order Entry for Adult Oncology. *Appl Clin Inform*. 28 oct 2015;6(4):638-49.
35. Weingart SN, Zhang L, Sweeney M, Hassett M. Chemotherapy medication errors. *Lancet Oncol*. avr 2018;19(4):e191-9.
36. Meisenberg BR, Wright RR, Brady-Copertino CJ. Reduction in chemotherapy order errors with computerized physician order entry. *J Oncol Pract*. janv 2014;10(1):e5-9.
37. Bubalo J, Warden BA, Wiegel JJ, Nishida T, Handel E, Svoboda LM, et al. Does applying technology throughout the medication use process improve patient safety with antineoplastics? *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. déc 2014;20(6):445-60.
38. Kim GR, Chen AR, Arceci RJ, Mitchell SH, Kokoszka KM, Daniel D, et al. Error reduction in pediatric chemotherapy: computerized order entry and failure modes and effects analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. mai 2006;160(5):495-8.
39. Apports de l'informatique à la prescription, à l'évaluation et à la sécurité du circuit des médicaments anticancéreux – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/apports-de-linformatique-a-la-prescription-a-levaluation-et-a-la-securite-du-circuit-des-medicaments-anticancereux/>
40. Meisenberg BR, Wright RR, Brady-Copertino CJ. Reduction in Chemotherapy Order Errors With Computerized Physician Order Entry. *J Oncol Pract* [Internet]. 3 sept 2013 [cité 6 févr 2021]; Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JOP.2013.000903>
41. Aita M, Belvedere O, De Carlo E, Deroma L, De Pauli F, Gurrieri L, et al. Chemotherapy prescribing errors: an observational study on the role of information technology and computerized physician order entry systems. *BMC Health Serv Res*. 17 déc 2013;13:522.

42. Walsh KE, Adams WG, Bauchner H, Vinci RJ, Chessare JB, Cooper MR, et al. Medication errors related to computerized order entry for children. *Pediatrics*. nov 2006;118(5):1872-9.
43. Henry N. Sécurisation du circuit hospitalier de préparation des chimiothérapies: application de l'analyse de risque a priori. *Priori*. 2016;135.
44. Bateman R, Donyai P. Errors associated with the preparation of aseptic products in UK hospital pharmacies: lessons from the national aseptic error reporting scheme. *Qual Saf Health Care*. oct 2010;19(5):e29.
45. Avis du 20 juin 2008 relatif aux critères d'agrément des établissements pratiquant la cancérologie - APHP DAJDP [Internet]. [cité 8 sept 2021]. Disponible sur: <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/avis-du-20-juin-2008-relatif-aux-criteres-dagrement-des-etablissements-pratiquant-la-cancerologie/>
46. Décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur. 2019-489 mai 21, 2019.
47. Carvalho M, Helvig A, Calmettes IP, Noirez V, de Mercy H, Madelaine I, et al. Membres du groupe de travail V2. :19.
48. Sécuriser la prise en charge médicamenteuse en établissement de santé [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 5 août 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2574453/fr/securiser-la-prise-en-charge-medicamenteuse-en-etablissement-de-sante
49. Outils de sécurisation et d'autoévaluation de l'administration des médicaments [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 25 août 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_946211/fr/outils-de-securisation-et-d-autoevaluation-de-l-administration-des-medicaments
50. Al Khawaldeh TA, Wazaify M. Intravenous cancer chemotherapy administration errors: An observational study at referral hospital in Jordan. *Eur J Cancer Care (Engl)*. juill 2018;27(4):e12863.
51. Dhamija M, Kapoor G, Juneja A. Infusional chemotherapy and medication errors in a tertiary care pediatric cancer unit in a resource-limited setting. *J Pediatr Hematol Oncol*. oct 2014;36(7):e412-415.
52. Ulas A, Silay K, Akinci S, Dede D, Akıncı M, Sendur M, et al. Medication Errors in Chemotherapy Preparation and Administration: a Survey Conducted among Oncology Nurses in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 16 mars 2015;16:1699-705.
53. Sasse M, Dziuba F, Jack T, Köditz H, Kaussen T, Bertram H, et al. In-line Filtration Decreases Systemic Inflammatory Response Syndrome, Renal and Hematologic Dysfunction in Pediatric Cardiac Intensive Care Patients. *Pediatr Cardiol*. 1 août 2015;36(6):1270-8.
54. Ronsley R, Jacques L, Potts JE, Clement K, Dix DB, Mahon P. Association between in-line filtration and Type I hypersensitivity reactions in pediatric oncology patients receiving intravenous etoposide. *Pediatr Hematol Oncol*. avr 2021;38(3):208-15.
55. Schulmeister L. Patient misidentification in oncology care. *Clin J Oncol Nurs*. juin 2008;12(3):495-8.

56. Fyhr A, Akselsson R. Characteristics of medication errors with parenteral cytotoxic drugs. *Eur J Cancer Care (Engl)*. sept 2012;21(5):606-13.
57. Erreur d'administration par injection intrathécale au lieu de la voie intraveineuse - « Never Event voie intrathécale » - Quels dispositifs médicaux utiliser ? [Internet]. [cité 15 févr 2021]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/intrathecale_web_web/co/2_voies_peridurale_et_intrathecale.html
58. Gilbar PJ. Intrathecal Chemotherapy: Potential for Medication Error. *Cancer Nurs*. août 2014;37(4):299-309.
59. Tournel G, Bécart-Robert A, Courtin P, Hédouin V, Gosset D. Fatal accidental intrathecal injection of vindesine. *J Forensic Sci*. sept 2006;51(5):1166-8.
60. Naqvi A, Fadoo Z. Inadvertent intrathecal injection of PEG-asparaginase. *J Pediatr Hematol Oncol*. juill 2010;32(5):416.
61. Gilbar PJ, Seger AC. Fatalities resulting from accidental intrathecal administration of bortezomib: strategies for prevention. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 sept 2012;30(27):3427-8.
62. Mortensen ME, Cecalupo AJ, Lo WD, Egorin MJ, Batley R. Inadvertent intrathecal injection of daunorubicin with fatal outcome. *Med Pediatr Oncol*. 1992;20(3):249-53.
63. Kavan P, Válková J, Koutecký J. Management and sequelae after misapplied intrathecal dactinomycin. *Med Pediatr Oncol*. févr 2001;36(2):339-40.
64. Aricó M, Nespoli L, Porta F, Caselli D, Raiteri E, Burgio GR. Severe acute encephalopathy following inadvertent intrathecal doxorubicin administration. *Med Pediatr Oncol*. 1990;18(3):261-3.
65. Jordan B, Pasquier Y, Schnider A. Neurological improvement and rehabilitation potential following toxic myelopathy due to intrathecal injection of doxorubicin. *Spinal Cord*. juin 2004;42(6):371-3.
66. Ettinger LJ, Freeman AI, Creaven PJ. Intrathecal methotrexate overdose without neurotoxicity: case report and literature review. *Cancer*. avr 1978;41(4):1270-3.
67. Lampkin BC, Higgins GR, Hammond D. Absence of neurotoxicity following massive intrathecal administration of methotrexate. Case report. *Cancer*. oct 1967;20(10):1780-1.
68. Addiego JE, Ridgway D, Bleyer WA. The acute management of intrathecal methotrexate overdose: pharmacologic rationale and guidelines. *J Pediatr*. mai 1981;98(5):825-8.
69. Ettinger LJ. Pharmacokinetics and biochemical effects of a fatal intrathecal methotrexate overdose. *Cancer*. 1982;50(3):444-50.
70. Spiegel RJ, Cooper PR, Blum RH, Speyer JL, McBride D, Mangiardi J. Treatment of massive intrathecal methotrexate overdose by ventriculolumbar perfusion. *N Engl J Med*. 9 août 1984;311(6):386-8.
71. Jakobson AM, Kreuger A, Mortimer O, Henningsson S, Seidel H, Moe PJ. Cerebrospinal fluid exchange after intrathecal methotrexate overdose. A report of two cases. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. avr 1992;81(4):359-61.

72. O'Marcaigh AS, Johnson CM, Smithson WA, Patterson MC, Widemann BC, Adamson PC, et al. Successful treatment of intrathecal methotrexate overdose by using ventriculolumbar perfusion and intrathecal instillation of carboxypeptidase G2. *Mayo Clin Proc.* févr 1996;71(2):161-5.
73. Jardine LF, Ingram LC, Bleyer WA. Intrathecal leucovorin after intrathecal methotrexate overdose. *J Pediatr Hematol Oncol.* août 1996;18(3):302-4.
74. Lee AC, Wong KW, Fong KW, So KT. Intrathecal methotrexate overdose. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. avr 1997;86(4):434-7.
75. Riva L, Conter V, Rizzari C, Jankovic M, Sala A, Milani M. Successful treatment of intrathecal methotrexate overdose with folinic acid rescue: a case report. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. juill 1999;88(7):780-2.
76. Widemann BC, Balis FM, Shalabi A, Boron M, O'Brien M, Cole DE, et al. Treatment of accidental intrathecal methotrexate overdose with intrathecal carboxypeptidase G2. *J Natl Cancer Inst.* 20 oct 2004;96(20):1557-9.
77. Finkelstein Y, Zevin S, Heyd J, Bentur Y, Zigelman Y, Hersch M. Emergency treatment of life-threatening intrathecal methotrexate overdose. *Neurotoxicology.* mars 2004;25(3):407-10.
78. Malbora B, Ozyurek E, Kocum AI, Ozbek N. Delayed recognition of intrathecal methotrexate overdose. *J Pediatr Hematol Oncol.* mai 2009;31(5):352-4.
79. Bradley AM, Buie LW, Kuykendal A, Voorhees PM. Successful Use of Intrathecal Carboxypeptidase G2 for Intrathecal Methotrexate Overdose: A Case Study and Review of the Literature. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 1 avr 2013;13(2):166-70.
80. Lafolie P, Liliemark J, Björk O, Aman J, Wranne L, Peterson C. Exchange of cerebrospinal fluid in accidental intrathecal overdose of cytarabine. *Med Toxicol Adverse Drug Exp.* juin 1988;3(3):248-52.
81. Vilatte J-C. *Méthodologie de l'enquête par questionnaire.* 2007;57.
82. Bonnes pratiques de préparation - ANSM [Internet]. [cité 8 mai 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-preparation>
83. Thévenet M. *Fonctions RH: Politiques, métiers et outils des ressources humaines.* 2015. 500 p.
84. Reilly JJ, Workman P. Normalisation of anti-cancer drug dosage using body weight and surface area: is it worthwhile? A review of theoretical and practical considerations. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1993;32(6):411-8.
85. Six commonly used empirical body surface area formulas disagreed in young children undergoing corrective heart surgery - Sigurdsson - 2020 - *Acta Paediatrica* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 30 août 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apa.15208>
86. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med.* 22 oct 1987;317(17):1098.

87. Maladie Rénale Chronique (MRC) de l'enfant [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 30 août 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2889689/fr/maladie-renale-chronique-mrc-de-l-enfant
88. Équation FAS : une nouvelle équation pour estimer le débit de filtration glomérulaire applicable quel que soit l'âge - ScienceDirect [Internet]. [cité 30 août 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1769725515001601?via%3Dihub>
89. Arrêté du 22 juin 2001 relatif aux bonnes pratiques de pharmacie hospitalière.
90. Colombe A. Élaboration d'un programme de formation et d'habilitation destiné aux préparateurs hospitaliers en unité de production de médicaments stériles. :120.
91. Ducassou S. Traitement des leucémies aiguës de l'enfant : aujourd'hui et demain. *Perfect En Pédiatrie*. 1 oct 2018;1(3):185-91.
92. Ebewe Pharma. Stability of Alexan « Ebewe » infusion solutions. 2007. [Internet]. [cité 22 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.stabilis.org/Bibliographie.php?ldBiblio=2255>
93. Résumé des caractéristiques du produit - ETOPOSIDE ACCORD 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 août 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60815657&typedoc=R#RcpPre cEmpl>
94. Québec (Province), Comité de l'évolution des pratiques en oncologie, Boulanger J, Québec (Province), Comité de l'évolution de la pratique des soins pharmaceutiques, Sous-comité dédié aux guides et aux conseils, et al. Prise en charge de l'extravasation associée aux traitements antinéoplasiques: guide de pratique clinique [Internet]. 2014 [cité 15 août 2021]. Disponible sur: <http://collections.banq.qc.ca/ark:/52327/2394808>
95. Résumé des caractéristiques du produit - VINCRISTINE HOSPIRA 2 mg/2 ml, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 août 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60219803&typedoc=R>
96. Résumé des caractéristiques du produit - VINCRISTINE TEVA 1 mg/ml, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63115133&typedoc=R>
97. Schulmeister L. Preventing Vincristine Sulfate Medication Errors. *Oncol Nurs Forum*. 1 sept 2004;31(5):E90-8.
98. Lider P. Évolution de la base de données Stabilis®: création d'un système de cotation des publications relatives aux études de stabilité de médicaments anticancéreux. :168.
99. OBSERVATOIRE DES MÉDICAMENTS, DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES INNOVATIONS, THÉRAPEUTIQUES - RÉGION CENTRE. FICHE BON USAGE: Gestion des reliquats en unité de reconstitution centralisée [Internet]. Mars2014. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/5142.pdf

100. Sewell GJ, Trittler R. Stability of vincristine (Teva) in original vials after re-use, and in dilute infusions in polyolefin bags and polypropylene syringes. 2011 [cité 12 juin 2021]; Disponible sur: <https://pearl.plymouth.ac.uk/handle/10026.1/3700>
101. Monographie - Crisantaspase - Stabilis 4.0 [Internet]. [cité 8 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=994>
102. Résumé des caractéristiques du produit - CYTARABINE ACCORD 100 mg/ml, solution injectable ou pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63318475&typedoc=R#RcpDur eeConservation>
103. Résumé des caractéristiques du produit - CYCLOPHOSPHAMIDE SANDOZ 1000 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69116135&typedoc=R#RcpPre cConservation>
104. Stability and compatibility studies of four cytostatic agents (fluorouracil, dacarbazine, cyclophosphamide and ifosfamide) with PVC infusion bags. [Internet]. [cité 24 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.stabilis.org/Bibliographie.php?IdBiblio=40>
105. Résumé des caractéristiques du produit - DOXORUBICINE ACCORD 2 mg/ml, solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62783375&typedoc=R#RcpDur eeConservation>
106. Bibliographie - 2167 - Stabilis 4.0 [Internet]. [cité 24 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.stabilis.org/Bibliographie.php?IdBiblio=2167>
107. Résumé des caractéristiques du produit - ETOPOPHOS 100 mg, lyophilisat pour usage parentéral - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 juill 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65619363&typedoc=R>
108. Zhang Y, Trissel LA. Physical and chemical stability of etoposide phosphate solutions. *J Am Pharm Assoc Wash DC* 1996. avr 1999;39(2):146-50.
109. Scalzulli E, Colafigli G, Latagliata R, Pepe S, Diverio D, Stocchi F, et al. Switch from branded to generic imatinib: impact on molecular responses and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia patients. *Ann Hematol*. déc 2020;99(12):2773-7.
110. Berge-Bouchara C. Étude de la stabilité microbiologique de préparations de chimiothérapie pour administration intrathécale en pédiatrie [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Rouen Normandie; 2014.
111. G. Binson, L. Danguy des Déserts, A. Bousseau, A.-C. De Boisgrollier, I. Princet. Determination of the microbiological stability of intrathecal chemotherapy [Internet]. *Scribd*. [cité 24 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/determination-of-the-microbiological-stability-of-intrathecal-chemotherapy>
112. Crauste-Manciet S, Krämer I, Lagarce F, Sautou V, Beaney A, Smith J, et al. GERPAC Consensus Conference – Guidance on the Assignment of Microbiological

Shelf-life for Hospital Pharmacy Aseptic Preparations. Pharm Technol Hosp Pharm [Internet]. 26 mai 2020 [cité 18 août 2021];5(1). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/pthp-2020-0001/html>

Annexes

Annexe 1. Questionnaire d'évaluation

87

Questionnaire

A1 PARAMETRAGE DES PROTOCOLES PAR LE PERSONNEL PHARMACEUTIQUE

- Le personnel pharmaceutique est formé au paramétrage dans le logiciel Chimio® :
 - Par Computer Engineering®
 - En interne (Médecin, Dim, Autre pharmacien, ...)
 - Autodidacte

Autres :

.....

.....

- Qui est le gérant des paramètres généraux de Chimio® (mise à jour, changement de version...) ?
 - Pharmacien
 - Informatique
 - Médecin

Autres :

.....

.....

- Qui est le gérant des paramètres spécifiques de Chimio® (protocoles, étiquetage, fiche de fabrication...) ?
 - Pharmacien
 - Informatique
 - Médecin

Autres :

.....

.....

- Concernant le paramétrage de protocole pédiatrique :

- Quelle est la formule de clairance utilisée :

.....

.....

- Quelle est la formule de surface corporelle utilisée :

.....

.....

- Quel est l'écart de dose accepté avec la dose théorique ? (arrondi de dose ?)

.....

.....

- Quelle est votre référence de paramétrage ? (protocole Chimio® du CHU, protocole de l'essai clinique...)

.....

.....

➤ Concernant les différentes molécules du CAALL sur Chimio :

DCI	Durée stabilité reliquat (dans le solvant utilisé)	Durée stabilité préparation (dans le solvant utilisé)	Laboratoires et dosages référencés	Solution prête à l'emploi ou poudre	Photosensibilité
Vincristine					
PEG-Asparaginase					
Crisantaspase (Erwinase®)					
Daunorubicine					
Méthotrexate IV					
Méthotrexate IT					
Cytarabine IV					
Cytarabine IT					
Hydrocortisone IT					
Cyclophosphamide					
Doxorubicine					
Nelarabine					
Mitoxantrone					
Etoposide base					
Etoposide phosphate					

Commentaire :

.....

A2 PRESCRIPTION MEDICALE

- Le personnel médical est formé à la prescription sur le logiciel CHIMIO®
 - Par Computer Engineering®
 - En interne (Médecin, Dim, Autre pharmacien, ...)
 - Autodidacte

Commentaire :.....
.....
.....

- L'inclusion des patients est réalisée par :
 - Médecin pédiatre
 - Interne en médecine
 - Pharmacien
 - Autres

Commentaire :.....
.....
.....

- Les chimiothérapies sont prescrites sur Chimio® par :
 - Médecin pédiatre
 - Interne en médecine
 - Pharmacien

Commentaire :.....
.....
.....

- Les chimiothérapies sont prescrites en :
 - Temps réel (prescrit et demandé en concomitant)
 - Temps différé (prescrit puis demandé après validation clinique et biologique)

Commentaire :.....
.....
.....

- Les « Ok chimio » sont donnés systématiquement :
 - Chaque jour (Ok J-1 puis Ok J-2, puis Ok J-3, ..)
 - Pour la séquence du cycle (OK à J-1 pour J-1 à J-X)

Commentaire :.....
.....
.....

A3 LA VALIDATION PHARMACEUTIQUE

- La validation pharmaceutique de la prescription est réalisée par :
 - Par le pharmacien
 - Par l'interne en pharmacie
 - Par un préparateur sous le contrôle effectif d'un pharmacien.
 - Par un préparateur en autonomie

Commentaire :.....
.....
.....

- La prescription contient-elle les informations suffisantes sur le patient :
 - Sur son historique (historique des cycles dont hors les murs)

Commentaire :.....
.....

- Sur ses données biométriques (son poids, taille, surface corporelle du jour ou copie des informations CHU)

Commentaire :.....
.....

- Avez-vous accès aux données biologiques indispensables du patient :
 - Données biologiques du jour ou du début de cure
 - Pas d'accès aux données biologiques du patient

Commentaire :.....
.....

- La prescription contient-elle des informations suffisantes sur les traitements à préparer :
 - le nom du protocole,
 - les DCI et produits annexes utilisés dans l'ordre chronologique d'administration avec leurs durées d'administration,
 - les posologies de chaque DCI et produits annexes par jour de traitement,
 - la date du premier jour de la cure,
 - la durée de la cure,
 - la séquence de la cure au sein du protocole,
 - le dispositif utilisé ou solvant de reconstitution,
 - les volumes de solvant utilisés,

- Lors de l'analyse de la prescription, quels items sont vérifiés :
 - la stratégie thérapeutique est conforme aux référentiels,
 - le poids, la taille, la surface corporelle,
 - les posologies de chaque médicament,
 - le respect du délai prévu de l'intercure
 - les réductions de doses éventuelles

Autres :.....
.....
.....

A4 LA PREPARATION PHARMACEUTIQUE

* A4-1 ENVIRONNEMENT

▪ LOCAUX ET MATERIELS

Isolateur	PSM
<input type="checkbox"/> Si l'isolateur est en surpression, l'environnement immédiat est une ZAC de classe D. <input type="checkbox"/> Si l'isolateur est en dépression, l'environnement immédiat est une ZAC de classe C.	<input type="checkbox"/> Le PSM IIb est placé dans une ZAC de classe C à minima

➤ A quelle fréquence faites-vous des contrôles microbiologiques de l'environnement :

- De surface

.....

- D'air

.....

➤ Disposez-vous d'une solution alternative sécurisée en cas de panne de votre enceinte de préparation :

- Autre isolateur,
 - PSM,
 - Système de préparation sur paillasse en système clos
 - Autres :.....
-
-

Si non quelle est votre marche à suivre :.....

.....

.....

*A4-2 PERSONNEL MANIPULATEUR

➤ La formation théorique du personnel à la préparation est-elle formalisée et tracée?

- Oui
- Non

Commentaire :.....

.....

➤ La formation pratique du personnel à la préparation est-elle formalisée et tracée ?

- Oui
- Non

• Si oui utilisez-vous un T.R.A. (Test de Répartition Aseptique) ?

- Oui
- Non

Commentaire :.....

.....

.....

➤ Une habilitation du personnel est délivrée à l'issue de la formation

- Oui

- Non

Si oui quelle est la durée de l'habilitation ?

.....

*A4-3 ETAPE DE PREPARATION

- La fiche de fabrication est :

- Papier
- Dématérialisée

Commentaire :

.....

.....

- On retrouve sur la fiche de fabrication :

- la DCI de la préparation,
- la posologie théorique en substances actives,
- la présentation de la préparation,
- la date de préparation,
- l'identification du préparateur,
- le numéro d'ordonnancier de la préparation,
- la date de péremption,
- le nom et le numéro de lot de la spécialité pharmaceutique utilisée,
- les volumes à retirer ou à ajouter
- les volumes à prélever et effectivement prélevés,
- la mention d'un contrôle de la préparation,
- le type de conditionnement,
- un exemplaire de l'étiquetage de la préparation

Commentaire :

.....

.....

- La préparation est-elle préparée par anticipation

- Jamais
- Toujours
- Parfois (WE, férié...)

Commentaire :

.....

.....

- Quels sont les éléments qui figurent sur les étiquettes de préparation parmi les données suivantes :

- l'identification du patient,
- numéro d'ordonnancier
- le nom et l'adresse de la PUI réalisant la dispensation,
- l'identification du service,
- la DCI de la préparation,
- sa forme pharmaceutique,
- sa voie d'administration,

- sa dose et sa durée d'administration,
- la date et l'heure de fabrication,
- le jour d'administration dans la cure,
- la date et l'heure limite d'utilisation ou date et heure de péremption,
- les modalités de conservation (Température de stockage, photosensibilité),

Commentaire :

.....

.....

- Conditionnement / surconditionnement :
 - La préparation est-elle surconditionnée :
 - Oui
 - Non

Commentaire :

.....

.....

A5 CONTROLES LIBERATOIRES

- Quel type de contrôle libératoire réalisez-vous ?
 - Double contrôle visuel
 - Drugcam
 - Méthode analytique
 - Méthode gravimétrique
 - Robot de production

Commentaire :

.....

.....

- Si vous effectuez un double contrôle visuel quels sont les éléments contrôlés :
 - L'identité du patient
 - La conformité de la préparation à la prescription
 - La conformité à la fiche de fabrication (vérification du caractère photosensible de la préparation (emballage, perfuseur opaque,..))
 - La DCI
 - La concentration de la spécialité utilisée
 - Le volume prélevé
 - Le retrait ou ajout de solvant le cas échéant
 - La nature du solvant de reconstitution le cas échéant
 - Le volume de solvant de reconstitution le cas échéant
 - La nature du solvant de dilution
 - Le volume de solvant de dilution
 - Le dispositif ou véhicule utilisé
 - La tubulure
 - La purge de la tubulure
 - La fermeture du clamp
 - Présence de filtre

- Présence de bouchon
- L'emballage
- L'étiquetage
- La date de péremption
- Le n° de lot de la DCI
- Le n° de lot des solvants de reconstitution
- Le n° de lot des solvants de dilution
- Le n° de lot des solvants des produits

- Si vous effectuez un contrôle par Drug cam :
 - Un contrôle vidéo après préparation par un préparateur est-il fait ?
 - Oui
 - Non
 - Un contrôle vidéo pharmaceutique final est-il fait ?
 - Sur toutes les préparations
 - Sur les préparations non acceptées uniquement
 - Sur aucune préparation

Commentaires :.....

- Si vous effectuez un contrôle par méthode Analytique :
 - Quelle est la méthode d'analyse et l'équipement utilisé ? :

.....

- Quelles sont les DCI et préparations contrôlables ?

.....

- Quelles sont les marges d'erreur acceptable et la conduite à tenir en cas de non-conformité :

.....

- Si vous effectuez un contrôle par méthode gravimétrique
 - Quelles sont les DCI et préparations contrôlables ?

.....

- Quelles sont les marges d'erreur de masse acceptable et la conduite à tenir en cas de non-conformité :

.....

-
- Si vous effectuez un contrôle par Robot de production :
 - Quel type de robot de production utilisez-vous ?
-

- Quelles sont les DCI et préparations contrôlables ?
-
-

A6 TRANSPORT

- Quel est le moyen de transport utilisé?
-
-

- Avez-vous une méthode de traçabilité du transport de la chimiothérapie jusqu'au service de soins :

- Oui
- Non

Si oui laquelle :

.....

.....

- Toutes les préparations pour un même patient sont-elles envoyées ensemble ?

- Oui
- Non

- Toutes les préparations pour un même service sont-elles envoyées dans un même moyen de transport ?

- Oui
- Non

Commentaire :

.....

- Quelle est la profession de la personne chargée du transport ?

- Infirmier du service destinataire
- Aide-soignant du service destinataire
- Coursier de l'hôpital

Autres :

.....

A7 PREVENTION DES RISQUES D'ADMINISTRATION

- Une procédure de prise en charge d'extravasation des chimiothérapies existe-elle dans l'établissement :

- Oui
- Non

Commentaire :.....
.....
.....

- Des mesures sont-elles mises en place pour éviter l'injection de produit IV en IT ?
 - Préparations intrathécales fabriquées à un autre moment que les autres préparations injectables
 - Préparation intrathécales fabriquées sur une autre paillasse que les autres préparations injectables
 - Disposer d'étiquettes pré-imprimées indiquant « pour voie INTRATHÉCALE » ou d'un autre moyen visuel
 - Utiliser un container de transport dédié aux préparations intrathécales
 - Circuit de transport pour les intrathécales différent du circuit pour les intraveineuses
 - L'administration IV des vinca-alcaloïdes est dissociée dans le temps de l'administration intrathécale

Autres :.....
.....
.....

- Dans quel véhicule sont préparés les alcaloïdes ?
 - Poches
 - Seringues

Commentaire :.....
.....

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Etude observationnelle de la cohérence des pratiques de prescription informatisée et de préparation des médicaments anticancéreux au sein d'un réseau Oncopédiatrique : Exemple du réseau RESILIAENCE

La prise en charge oncopédiatrique des patients est une activité à risque du fait de la complexité et de la durée des protocoles de traitements utilisées. Cette étude vise à observer la cohérence des pratiques de prescription informatisée et de préparation des médicaments anticancéreux au sein des établissements membres du réseau pédiatrique RESILIAENCE. La méthode se base sur un questionnaire soumis aux 12 centres impliqués ainsi que le recueil du paramétrage des différents protocoles. Les résultats traduisent une cohérence globale des pratiques. Cependant, certains points discordants qui relèvent principalement d'une différence d'organisation sans impact sur le patient sont identifiés tandis que d'autres sont apparus plus critiques : parmi eux, certains ont été corrigés si possible, sur site ; d'autres doivent faire l'objet d'une uniformisation consensuelle au sein du réseau. Un manque observé au niveau de la formation à l'outil informatique mérite également d'être prise en compte. Ce travail trouve également son intérêt en démontrant le besoin d'évaluer, de réévaluer et faire évoluer régulièrement la manière dont ce type de logiciels est paramétré. L'amélioration des pratiques via le partage d'expériences de prescription informatisée et de préparation des médicaments anticancéreux ou d'audit croisé au sein du réseau RESILIAENCE est donc à promouvoir.

Mots-clés : [Réseau Santé, Pédiatrie, Oncologie, Pharmacotechnie]

Observational study of the consistency of computerized prescription and chemotherapy preparation practices within a oncopediatric health network: Example of RESILIAENCE network

Oncopediatric medical care is a risky activity due to the complexity and duration of treatment protocols. This study aims to observe the consistency of computerized prescription and preparation practices of anti-cancer drug in the RESILIAENCE pediatric network. The method is based on a questionnaire submitted to the 12 centers involved as well as the collection of various treatment protocols' parameters. The results reflect an overall consistency of practices. However, some discordant points are identified which mainly relate to a difference in organization without patient impact while others appeared more critical: among them, some have been corrected, if possible, on site; others must be the subject of consensual standardization within the network. A lack observed in computer training also deserves to be considered. This work is also useful to show the need to evaluate, reassess and regularly develop the way this type of software is configured. Improving practices through the sharing of experiences in computerized prescribing and preparation of anticancer drugs or cross-auditing within the RESILIAENCE network should be promoted.

Keywords: [Health network, Pediatric, Oncology, Pharmaceutical technology]

