



HAL
open science

Optimisation et sécurisation du circuit des anticancéreux à l'hôpital d'enfants d'un centre hospitalier régional universitaire

Justine Wicky

► **To cite this version:**

Justine Wicky. Optimisation et sécurisation du circuit des anticancéreux à l'hôpital d'enfants d'un centre hospitalier régional universitaire. Sciences pharmaceutiques. 2020. hal-03298150

HAL Id: hal-03298150

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298150v1>

Submitted on 23 Jul 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
DE PHARMACIE

**UNIVERSITE DE LORRAINE
2020**

FACULTE DE PHARMACIE

**MEMOIRE
du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
de PHARMACIE**

Soutenu devant le Jury Interrégional

Le 11 septembre 2020

Par Justine WICKY
née le 02/07/1992

Conformément aux dispositions de l'arrêté

du 4 octobre 1988 tient lieu de

**THESE
pour le DIPLOME D'ETAT
de DOCTEUR en PHARMACIE**

**OPTIMISATION ET SECURISATION DU CIRCUIT DES ANTICANCEREUX
A L'HÔPITAL D'ENFANTS D'UN CENTRE HOSPITALIER REGIONAL UNIVERSITAIRE**

Membres du Jury

Président	Pr Béatrice DEMORE	PU-PH en Pharmacie Clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine et CHRU de Nancy
Directeur	Dr Pauline LIDER	Pharmacien, PH, CHRU de Nancy
Juges	Dr Sophie MENETRE Dr Ludovic MANSUY Pr Mathieu BOULIN	Pharmacien, PH, CHRU de Nancy Médecin, PH, CHRU de Nancy PU-PH en Pharmacie Clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Bourgogne et CHU de Dijon Bourgogne

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2019-2020

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Aline BONTEMPS

Innovation pédagogique

Alexandrine LAMBERT

Référente ADE

Virginie PICHON

Référente dotation sur projet (DSP)

Marie-Paule SAUDER

Référent vie associative

Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

Filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Filière Industrie

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Filière Hôpital

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Pharma Plus ENSIC

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Pharma Plus ENSAIA

Xavier BELLANGER

Pharma Plus ENSGSI

Igor CLAROT

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Luc FERRARI

Commission d'agrément des maîtres de stage

François DUPUIS

ERASMUS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
 Francine PAULUS
 Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
 Max HENRY
 Pierre LEROY
 Philippe MAINCENT
 Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK
 Pierre DIXNEUF
 Chantal FINANCE
 Marie-Madeleine GALTEAU
 Thérèse GIRARD
 Pierre LABRUDE
 Vincent LOPPINET
 Alain NICOLAS
 Janine SCHWARTZBROD
 Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
 Mariette BEAUD
 François BONNEAUX
 Gérald CATAU
 Jean-Claude CHEVIN
 Jocelyne COLLOMB
 Bernard DANGIEN
 Marie-Claude FUZELLIER
 Françoise HINZELIN
 Marie-Hélène LIVERTOUX
 Bernard MIGNOT
 Blandine MOREAU
 Dominique NOTTER
 Francine PAULUS
 Christine PERDIAKIS
 Marie-France POCHON
 Anne ROVEL
 Gabriel TROCKLE
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU
 Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
 Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU* Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

Nathalie THILLY 81 *Santé publique et Epidémiologie*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER 85 *Chimie Physique*
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON 86 *Pharmacologie*
Igor CLAROT 85 *Chimie analytique*
Joël DUCOURNEAU 85 *Biophysique, Acoustique, Audioprothèse*
Raphaël DUVAL 87 *Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE 87 *Hématologie, Biologie cellulaire*
Luc FERRARI 86 *Toxicologie*
Pascale FRIANT-MICHEL 85 *Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER 87 *Microbiologie*
Frédéric JORAND 87 *Eau, Santé, Environnement*
Isabelle LARTAUD 86 *Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR 86 *Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER 87 *Biochimie*
Patrick MENU 86 *Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS 86 *Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN 87 *Biochimie, Biologie moléculaire*

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Alexandre HARLE 82 *Biologie cellulaire oncologique*
Julien PERRIN 82 *Hématologie biologique*
Loïc REPEL 82 *Biothérapie*
Marie SOCHA 81 *Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ^H 87 *Parasitologie, Mycologie médicale*
Emmanuelle BENOIT ^H 86 *Communication et Santé*
Isabelle BERTRAND ^H 87 *Microbiologie*
Michel BOISBRUN ^H 86 *Chimie thérapeutique*
Cédric BOURA ^H 86 *Physiologie*
Sandrine CAPIZZI 87 *Parasitologie*
Antoine CAROF 85 *Informatique*
Sébastien DADE 85 *Bio-informatique*
Dominique DECOLIN 85 *Chimie analytique*
Natacha DREUMONT ^H 87 *Biochimie générale, Biochimie clinique*
Florence DUMARCAÏ ^H 86 *Chimie thérapeutique*
François DUPUIS ^H 86 *Pharmacologie*
Reine EL OMAR 86 *Physiologie*

Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER ^H	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD ^H	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT ^H	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN ^H	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER ^H	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA	85	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL ^H	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET ^H	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT ^H	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU ^H	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
------------------	----	---------------------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

^H Maître de conférences titulaire HDR

*** Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

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

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

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

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A ma Présidente de jury et co-directrice de thèse, Madame Béatrice Demoré,

Pharmacien, Professeur des Universités à l'Université de Lorraine, Praticien hospitalier au Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy.

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider et co-diriger cette thèse, et pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail,

Pour m'avoir permis de découvrir ce qu'était la pharmacie hospitalière, pour vos enseignements et votre encadrement, votre bonne humeur et vos conseils tout au long de l'internat.

Recevez ici l'expression de ma profonde gratitude.

A ma directrice de thèse, Madame Pauline Lider,

Pharmacien, Praticien hospitalier au Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy.

Pour m'avoir proposé ce sujet et pour avoir accepté de diriger ce travail,

Pour ton aide très précieuse, ta disponibilité et ton appui scientifique,

Pour ton soutien, tes conseils tout au long de mon internat et je l'espère dans le futur,

Pour ta confiance et toutes les opportunités que tu m'as données au cours de ma formation,

Pour tes mots rassurant quand je commençais à paniquer pendant la rédaction de cette thèse.

Travailler à tes côtés pendant une année durant mon stage à l'UCPC a été un honneur pour moi et m'a conforté dans mes objectifs professionnels.

Aux membres du jury,

A Monsieur Mathieu Boulin,

Pharmacien, Professeur des Universités à l'Université de Lorraine, Praticien hospitalier au Centre Hospitalier Universitaire de Dijon.

Pour avoir accepté de juger ce travail et l'intérêt que vous y avez porté, veuillez recevoir l'expression de ma gratitude.

A Monsieur Ludovic Mansuy,

Pédiatre, Praticien hospitalier au Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy.

Pour avoir accepté de participer à ce jury, pour vos conseils et votre accueil au sein du service d'onco-hématologie pédiatrique du CHRU de Nancy, veuillez croire en ma profonde reconnaissance.

A Madame Sophie Ménétré,

Pharmacien, Praticien hospitalier au Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy.

Pour avoir accepté de juger ce travail et l'intérêt que tu y as porté,

Pour tes conseils, ton accueil et ta confiance lors de mon stage en pharmacotechnie.

A mes parents et à ma grande sœur Astrid,

Pour avoir toujours été à mes côtés, à me soutenir et me remotiver quand cela devenait plus difficile,

Pour tout l'amour que vous me donnez au quotidien et pour avoir toujours cru en moi,

Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous avez fait pour moi.

A mes amis de Vesoul, Jordan, Chloé, Clément, Anaïs,

Pour m'avoir supporté toutes ces années avec mes tocs, mais aussi avec mes sauts d'humeur en période de stress.

A mes co-internes et amis de Nancy,

Pour la solidarité que nous avons tous pu montrer, pour votre soutien et votre dévouement,

« Maman » vous dit merci du fond du cœur.

A toute l'équipe pharmaceutique du CHRU,

Pour son accueil et tout ce qu'elle m'a transmis durant ces années,

Pour les gâteaux des « Pharmaciens confinés » qui ont permis de se rebooster pendant une période difficile.

A toute l'équipe médicale et paramédicale du service d'onco-hématologie pédiatrique du CHRU,

Pour son accueil et sa confiance,

Pour sa collaboration étroite et sa participation active à ce travail.

A toute l'équipe médicale et paramédicale du service de maladies infectieuses et tropicales CHRU,

Pour son accueil, sa confiance et pour m'avoir supporté dans la dernière ligne droite.

A toute l'équipe pharmaceutique du CH de Remiremont,

Pour son accueil et m'avoir permis de visiter les Vosges.

A la famille Cusenier, Alain, Elisabeth, Marie,

Alain, pour avoir été un super maître de stage lorsque j'étais encore toute jeune, avant de savoir que j'allais me lancer dans cette aventure de l'Internat ;

Marie, pour tous ces conseils et ton aide pour mes révisions de partiels, mais aussi pour tous les potins ;

Elisabeth, pour ta gentillesse et tes bons gâteaux ;

Fred, pour tes blagues (et le Get) qui m'ont permis de me détendre pendant la dernière ligne droite.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX.....	5
LISTE DES FIGURES.....	7
LISTE DES ABREVIATIONS.....	9
1 INTRODUCTION.....	11
2 CONTEXTE.....	13
2.1 Epidémiologie des cancers chez l'enfant.....	13
2.1.1 Incidence et mortalité.....	13
2.1.2 Facteurs de risque.....	13
2.2 Plans cancer.....	14
2.2.1 Plan cancer 2003-2007.....	14
2.2.2 Plan cancer 2009-2013.....	15
2.2.3 Plan cancer 2014-2019.....	15
2.2.4 Plan cancer 2020-2025.....	16
2.3 Gestion des risques en établissement de santé.....	17
2.3.1 Textes réglementaires.....	17
2.3.2 En pratique.....	19
2.4 Médicaments anticancéreux.....	20
2.4.1 Définition.....	20
2.4.2 Voies d'administration et risques.....	20
2.5 Prescriptions en pédiatrie.....	21
2.6 Unités centralisées de préparation des cytotoxiques.....	22
2.6.1 Cadre réglementaire.....	22
2.6.2 Offre de soin en cancérologie.....	23
2.6.3 Effectif exerçant en UCPC.....	24
2.7 Cas du centre hospitalier régional universitaire de Nancy.....	25
2.8 Circuit des anticancéreux injectables pour la pédiatrie au CHRU de Nancy.....	27
2.8.1 Primo-consultation.....	27
2.8.2 Réunion de consultation pluridisciplinaire.....	27
2.8.3 Consultation d'annonce.....	27
2.8.4 Consultation pré-traitement.....	28
2.8.5 Prescription médicale et validation de la cure.....	28

2.8.6	Validation pharmaceutique.....	28
2.8.7	Préparation	30
2.8.8	Contrôle et libération pharmaceutique de la préparation	33
2.8.9	Acheminement des préparations dans le service.....	33
2.8.10	Contrôles à réception de la préparation dans le service	35
2.8.11	Contrôles de la préparation dans l'unité de soins avant administration.....	35
2.8.12	Administration au patient	36
2.8.13	Gestion des déchets et des excréta.....	38
2.8.14	Traçabilité.....	39
2.9	Objectifs du travail	39
3	OPTIMISATION DU CIRCUIT VERSANT INFIRMIER : REALISATION D'UNE ENQUETE DES PRATIQUES DES INFIRMIERS.....	41
3.1	Contexte.....	41
3.2	Objectifs.....	41
3.3	Matériel et méthode	41
3.4	Résultats.....	43
3.4.1	Population d'IDE étudiée	43
3.4.2	Préparations étudiées.....	43
3.4.3	Résultats suite à l'observation des pratiques des IDE.....	44
3.4.4	Réponses au questionnaire des IDE	50
3.4.5	Mesures proposées	52
4	OPTIMISATION DU CIRCUIT VERSANT PHARMACEUTIQUE : REALISATION D'UNE ENQUETE DES PRATIQUES PHARMACEUTIQUES	55
4.1	Contexte.....	55
4.2	Objectifs.....	55
4.3	Matériel et méthode	55
4.4	Résultats.....	57
4.4.1	Population de pharmaciens étudiée	57
4.4.2	Résultats suite à l'observation des pratiques des pharmaciens	57
4.4.3	Réponses au questionnaire des pharmaciens.....	59
4.4.4	Mesures proposées	61

5	CREATION D'OUTILS ET DEFINITION DU DESIGN EN VUE D'ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES EN PRESENCE DE L'ENFANT ET DE LA FAMILLE A L'INSTAURATION D'UN TRAITEMENT ANTICANCEREUX ORAL	63
5.1	Contexte.....	63
5.2	Objectif	64
5.3	Matériel et méthode	64
5.4	Résultats.....	66
5.4.1	Rédaction des livrets	66
5.4.2	Lettre de liaison à destination du pharmacien d'officine	84
5.4.3	Questionnaire de satisfaction	84
5.4.4	Détermination du déroulement de l'entretien pharmaceutique	86
6	DISCUSSION	89
6.1	Sécurisation et optimisation du circuit des anticancéreux au sein de l'hôpital	89
6.2	Sécurisation et optimisation du circuit des anticancéreux lors du retour à domicile	96
6.3	Limites et forces	101
6.4	Perspectives	101
7	CONCLUSION	103
	BIBLIOGRAPHIE	105
	ANNEXES	115
	Annexe I : Fiche de contrôle et d'enregistrement de la double lecture de l'étiquette, au lit du malade, juste avant l'administration de cytotoxiques par voie intrathécale/intraventriculaire	115
	Annexe II : Fiche de double contrôle	116
	Annexe III : Fiche de recueil – Observations des pratiques des IDE en service d'onco-hématologie pédiatrique	117
	Annexe IV : Questionnaire à destination des IDE en service d'onco-hématologie pédiatrique	122
	Annexe V : Fiche de recueil – Observation des pratiques des pharmaciens.....	125
	Annexe VI : Questionnaire à destination des pharmaciens de l'UCPC	126
	Annexe VII : Affiche « Conduite à tenir en cas d'incident lié à la manipulation des cytotoxiques »	129

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Caractéristiques de la population d'IDE étudiée.....	43
Tableau II. Préparations administrées observées lors de l'enquête de pratiques.....	44
Tableau III. Anomalies/problèmes constatés et mesures proposées suite à l'enquête de pratiques infirmières	52
Tableau IV. Taux de conformité obtenus au cours des différentes étapes impliquant le pharmacien à l'UCPC	57
Tableau V. Taux d'interventions réalisées par le pharmacien de l'UCPC.....	58
Tableau VI. Anomalies/problèmes constatés et mesures proposées suite à l'enquête de pratiques pharmaceutiques.....	62
Tableau VII. Liste des livrets thérapeutiques créés.....	67

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Données d'incidence et de mortalité standardisées sur l'âge en France et dans le monde en 2018 chez l'enfant	13
Figure 2. Les 47 établissements de santé des 7 organisations hospitalières interrégionales de recours en oncologie pédiatrique.....	24
Figure 3. Illustration d'un Cytobox®	26
Figure 4. Fiche d'historique médicamenteux des médicaments cytotoxiques.....	29
Figure 5. Fiche synopsis du protocole CAALL-F01	30
Figure 6. Adaptateur pour perfuseur avec dispositif Spiros®	31
Figure 7. Adaptateur avec filtre 0,22 microns.....	31
Figure 8. Montage d'une poche avec un adaptateur avec filtre 0,22 microns	32
Figure 9. Fiche de traçabilité de dispensation des préparations	34
Figure 10. Trousse réservée à l'envoi par pneumatique de seringues pour administration intrathécale/intraventriculaire.....	35
Figure 11. Boîte réservée à l'envoi en caisse scellée de seringues pour administration intrathécale/intraventriculaire.....	35
Figure 12. Montage d'un perfuseur sur une poche de solvant grâce au dispositif sécurisé.....	36
Figure 13. Montage d'un perfuseur sur une poche de cytotoxique grâce au dispositif sécurisé	37
Figure 14. Montage de l'adaptation d'une seringue de rinçage sur le prolongateur d'une seringue contenant un cytotoxique	38
Figure 15. Circuit des anticancéreux injectables.....	39
Figure 16. Exemple de plan d'administration Chimio™	45
Figure 17. Branchement de la seringue de rinçage sur le robinet du prolongateur [A] et sur le connecteur [B]	49
Figure 18. Exemple de première de couverture d'un livret (ici "Rhabdomyosarcome - RMS2005 - Formes solides").....	69
Figure 19. Exemple de sommaire d'un livret (ici "Fibromatose desmoïde - Pazopanib - Formes buvables ou à dissoudre").....	70
Figure 20. Exemple de la partie "Pourquoi ce livret ?" d'un livret (ici "Gliomes malins -EDX métronomique - Formes buvables ou à dissoudre")	71
Figure 21. Exemple de la partie "La chimiothérapie orale" d'un livret (ici "Histiocytose langerhansienne - Vémurafénib - Formes solides")	72

Figure 22. Exemple de la partie "Précautions générales" d'un livret (ici "Leucémie aiguë lymphoblastique - CAALL-F - Formes solides").....	73
Figure 23. Exemple de la partie "Principaux effets indésirables généraux" d'un livret (ici "Médulloblastome - EDX/Etoposide/Celebrex/Fenofibrate - Formes solides")	74
Figure 24. Exemple de fiche médicament d'un livret (ici "Ostéosarcome - EDX Rapamycine - Formes solides").....	75
Figure 25. Exemple de la partie "Comment administrer les médicaments ?" d'un livret (ici "Fibromatose desmoïde - Vinorelbine/Methotrexate - Formes solides").....	76
Figure 26. Exemple de la partie "Préparation des doses à partir des gélules ou des comprimés à dissoudre" d'un livret (ici "Leucémie aiguë lymphoblastique - CAALL-F - Formes buvables ou à dissoudre").....	77
Figure 27. Exemple de la partie "Préparation des doses à partir d'une solution/suspension buvable" d'un livret (ici "Médulloblastome - PNET HR - Formes buvables ou à dissoudre")	78
Figure 28. Exemple de la partie "Préparation des doses à partir d'une solution/suspension buvable de Rapamune" d'un livret (ici "Ostéosarcome - EDX Rapamycine - Formes buvables ou à dissoudre").....	79
Figure 29. Exemple de la partie "Préparation des doses à partir d'une solution/suspension buvable de Rapamune" d'un livret (ici "Gliomes malins - Dasatinib - Formes buvables ou à dissoudre").....	80
Figure 30. Exemple de la partie "Plan de prise des médicaments par voie orale" d'un livret (ici "Sarcome - TEMIRI - Formes solides").....	81
Figure 31. Exemple de la partie "Notes" d'un livret (ici "Leucémie aiguë lymphoblastique - INTREALL SR - Formes solides")	82
Figure 32. Exemple de quatrième de couverture d'un livret (ici "Histiocytose langerhansienne - HL 2010 - Formes solides")	83
Figure 33. Lettre de liaison à destination du pharmacien d'officine.....	84
Figure 34. Questionnaire de satisfaction patient/famille à propos des entretiens pharmaceutique	85
Figure 35. Plan de prise séquentiel personnalisé.....	87
Figure 36. Place des acteurs hospitaliers dans la prise en charge d'un patient sous anticancéreux oral.....	97
Figure 37. Place des acteurs de ville dans la prise en charge d'un patient sous anticancéreux oral	98

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ANAP	Agence Nationale d'Appui à la Performance des établissements de santé et médico-sociaux
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPP	Bonnes Pratiques de Préparation
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
DASRI	Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux et assimilés
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
DMP	Dossier Médical Partagé
DP	Dossier Pharmaceutique
FIA	Flow Injection Analysis
HAS	Haute Autorité de Santé
HEPA	High-Efficiency Particulate Air
HPST	Hôpital, Patients, Santé et Territoires
IDE	Infirmier Diplômé d'Etat
INCa	Institut National du Cancer
IPA	Infirmier de Pratique Avancée
OMÉDIT	Observatoires des Médicaments, des Dispositifs médicaux, Innovations Thérapeutiques
PH	Praticien Hospitalier
PPH	Préparateur en Pharmacie Hospitalière
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SFPO	Société Française de Pharmacie Oncologique
SVO	Seringue pour Voie Orale
UCPC	Unité Centralisée de Préparation des Cytotoxiques
ZAC	Zone à Atmosphère Contrôlée

INTRODUCTION

Avec la loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires, la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse devient la mission prioritaire de tous les établissements de santé. Plus tard, 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 indiquera clairement un objectif d'amélioration de la prise en charge du patient (sécurité et efficacité du traitement) en prévenant les erreurs médicamenteuses évitables et les événements indésirables graves évitables.

Les cytotoxiques sont des produits dits à risque en raison de leur toxicité pour le patient, l'environnement et le manipulateur, et dont certains possèdent une marge thérapeutique étroite. C'est pourquoi la sécurisation du circuit les impliquant doit être primordiale. La question de l'enfant amène, quant à elle, des problématiques particulières concernant la prise en charge. L'enfant ne doit pas être considéré comme « un petit adulte », des spécificités s'appliquent. Mais paradoxalement, trop de spécificités peuvent aboutir à des difficultés de gestion au quotidien pour les professionnels de santé avec un risque d'erreur accru. Il paraît alors nécessaire d'optimiser au mieux le circuit des anticancéreux, tout en le sécurisant au maximum.

Par ailleurs, il est à noter que la prise en charge globale d'un patient tout au long de son parcours de soin ne se cantonne pas à son séjour dans l'établissement de santé. Elle inclut sa prise en charge à l'hôpital jusqu'à son accompagnement lors de son retour à domicile, notamment lors de l'administration de médicaments par voie orale. Les professionnels libéraux y jouent un rôle important d'où l'important de renforcer le lien ville-hôpital. Ce travail s'attelle alors à ces différentes étapes de prise en charge du patient : lors de son séjour à l'Hôpital d'Enfants mais également à son domicile.

Ce mémoire se compose ainsi de trois axes principaux afin de sécuriser le circuit des anticancéreux destinés au service d'onco-hématologie pédiatrique de notre établissement.

Dans une première partie, nous réaliserons une évaluation des pratiques infirmières en services de soins associée à un questionnaire à destination des infirmiers.

Ensuite, nous réaliserons une évaluation des pratiques pharmaceutiques associée également à un questionnaire à destination des pharmaciens exerçant à l'Unité Centralisée de Préparation de Cytotoxiques.

Enfin, nous procéderons à la mise en place d'entretiens pharmaceutiques en présence de l'enfant et de sa famille à l'instauration d'un traitement anticancéreux par voie orale.

1 CONTEXTE

1.1 Epidémiologie des cancers chez l'enfant

1.1.1 Incidence et mortalité

En 2018, l'incidence du cancer chez l'enfant est estimée à environ 300 000 nouveaux cas dans le monde et 3 000 nouveaux cas en France (Centre international de recherche sur le cancer, 2018). Les données d'incidence et de mortalité standardisées sur l'âge en France et dans le monde en 2018 chez l'enfant et par site sont présentées sur la *figure 1*. Ainsi, les trois cancers pédiatriques les plus fréquents sont dans l'ordre : les leucémies, les tumeurs du système nerveux central et les tumeurs testiculaires.

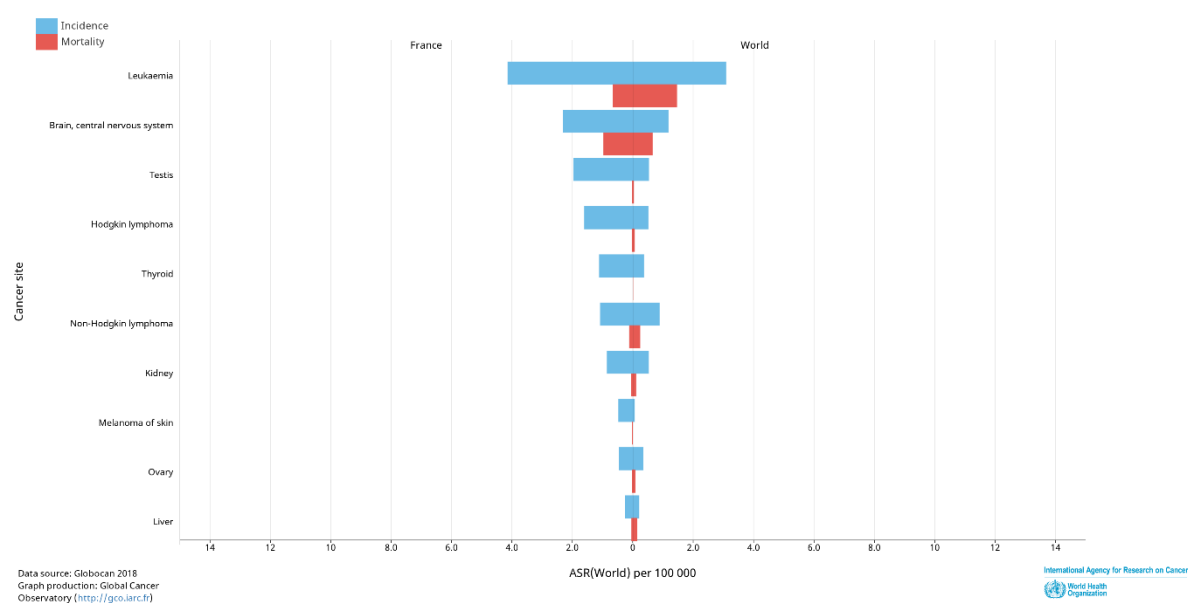


Figure 1. Données d'incidence et de mortalité standardisées sur l'âge en France et dans le monde en 2018 chez l'enfant

ASR : age-standardised rate

1.1.2 Facteurs de risque

Une prédisposition génétique est observée dans environ 10% des cas (Arcagy-Gineco, 2018). Le syndrome de Li-Fraumeni en est le représentant le plus célèbre. Il est causé par des mutations du gène suppresseur de tumeur TP53 codant pour la protéine p53. Celle-ci est impliquée dans plusieurs processus cellulaires tels que la réparation de l'ADN, l'arrêt de croissance et l'apoptose (Orphanet, 2014). Ce syndrome expose à un risque accru de sarcomes des tissus mous, d'ostéosarcomes, de cancers du sein, de tumeurs cérébrales, de cortico-surrénalomes et de leucémies.

Certaines malformations congénitales peuvent également jouer un rôle dans l'apparition d'un cancer, comme par exemple :

- l'aniridie congénitale (absence d'iris) ou l'hémi-hypertrophie corporelle ou les anomalies génito-urinaires associées au néphroblastome ;
- la cryptorchidie (absence de testicules dans le scrotum) associée à des tumeurs germinales malignes.

Enfin, il peut exister des causes environnementales, bien qu'elles soient plus rares chez l'enfant comparé à l'adulte. Les plus connues sont :

- les expositions aux rayonnements ionisants ou aux ultra-violets ;
- certains médicaments (immunosuppresseurs et anticancéreux) ;
- l'exposition à des agents chimiques de l'environnement (hydrocarbures, pesticides...);
- une infection virale (virus d'Epstein-Barr, virus de l'hépatite B, virus de l'immunodéficience humaine) (Arcagy-Gineco, 2018).

1.2 Plans cancer

Depuis 2003, plusieurs plans de mobilisation nationale appelés « Plans cancer » se sont succédés sur l'initiative du Président de la République afin de définir une stratégie de lutte contre le cancer.

1.2.1 Plan cancer 2003-2007

Le premier Plan cancer (2003-2007) intégrait les différents domaines d'intervention : observation, prévention, dépistage, organisation des soins, accompagnement social et recherche. Il possédait 70 mesures répartis en six chapitres (Institut National du Cancer, 2007). Ceux-ci étaient principalement axés sur :

- la prévention : connaissance de l'évolution de la maladie, lutte contre le tabagisme, les cancers professionnels et environnementaux et l'alcoolisme ;
- le dépistage : généralisation du programme de dépistage du cancer du sein, expérimentation de celui du cancer colorectal dans 23 départements pilotes, favorisation du dépistage individuel du cancer du col de l'utérus et amélioration des conditions de détection précoce du mélanome ;
- les soins : organisation autour du patient en développant la coordination ville-hôpital (par le biais de réseaux de cancérologie et par une régulation graduée des structures de soins, particulièrement pour les enfants atteints de cancer), accompagnement thérapeutique et information du malade pour le rendre acteur de sa prise en charge

en déployant les points d'information sur le cancer au plus près des lieux de vie, développement des soins complémentaires et des soins palliatifs, accès aux dispositifs diagnostiques et thérapeutiques innovants ;

- le social : lutte contre l'exclusion sociale ;
- la formation : renforcement de la formation initiale et continue pour un plus grand nombre de professionnels compétents dans la prise en charge du cancer ;
- la recherche : développement de sept cancéropôles pour animer la recherche en régions et création de l'Institut National du Cancer (INCa) (Institut National du Cancer, 2007). L'INCa est une agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie de l'État chargée de coordonner les actions de lutte contre le cancer et jouant le rôle « d'accélérateur du progrès ». Il est placé sous la tutelle conjointe du ministère des Solidarités et de la Santé d'une part, et du ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation d'autre part (Institut National du Cancer, 2019a).

1.2.2 Plan cancer 2009-2013

Le deuxième Plan cancer (2009-2013) possédait cinq axes, 30 mesures et 118 actions. Les six mesures « phare » étaient les suivantes :

- renforcer les moyens de la recherche pluridisciplinaire ;
- caractériser les risques environnementaux et comportementaux ;
- produire et communiquer annuellement des informations sur le cancer et sur la cancérologie ;
- lutter contre les inégalités d'accès et de recours aux dépistages ;
- personnaliser la prise en charge des malades et renforcer le rôle du médecin traitant ;
- développer une prise en charge sociale personnalisée et accompagner l'après cancer.

Ce Plan a donc permis un renforcement de la qualité et de la sécurité des soins sur l'ensemble du territoire. La prise en charge a été adaptée pour les enfants atteints de cancer, les patients âgés ainsi que les personnes atteintes de cancers rares. Le Plan a également favorisé les innovations thérapeutiques, et s'est engagé à faire progresser la recherche, en particulier dans le domaine de la génomique des cancers. La continuité des soins a quant à elle été favorisée par les plans de soins personnalisés et les programmes d'après cancer (Institut National du Cancer, 2013).

1.2.3 Plan cancer 2014-2019

Le troisième Plan cancer (2014-2019) a pour objectifs principaux de réduire les inégalités de santé et la mortalité liée à des cancers évitables, en se focalisant sur la prévention, la recherche et le dépistage.

Plusieurs axes ont été développés :

- guérir plus de personnes malades en favorisant le diagnostic précoce et en garantissant l'accès de tous à une médecine de qualité et aux innovations ;
- garantir la sécurité et la qualité de la prise en charge en optimisant la formation des professionnels de santé avec apparition notamment d'Infirmiers de Pratique Avancée (IPA) ;
- préserver la continuité et la qualité de vie pendant et après la période de traitement ;
- répondre aux besoins particuliers de l'enfant et de l'adolescent ;
- optimiser le pilotage et les organisations de la lutte contre les cancers en y associant pleinement les personnes malades et les usagers du système de santé (Institut National du Cancer, 2019b).

Ce plan insiste sur le développement des chimiothérapies orales dont leur proportion estimée pourrait atteindre 50% des traitements anticancéreux en 2020. Les enjeux sont de sécuriser leur utilisation notamment concernant la gestion des effets indésirables et le risque de non-observance afin d'en garantir efficacité et sécurité. Pour ce faire, ce Plan cancer appelle à l'organisation d'une « articulation entre l'équipe de premier recours (en particulier le médecin généraliste) et l'hôpital » ainsi qu'une « juste valorisation de l'implication de chaque acteur, prendre le temps d'informer et d'impliquer le patient dans la conduite du traitement ». Ainsi, pour impliquer le patient, l'objectif a été de promouvoir le développement de l'éducation thérapeutique en insistant particulièrement sur la prévention et la gestion des effets secondaires pour améliorer la qualité de vie, l'observance et la sécurité des traitements. Mais un suivi par l'équipe hospitalière devrait également être proposé après dispensation des traitements afin d'identifier et gérer les effets indésirables (Institut National du Cancer, 2015).

1.2.4 Plan cancer 2020-2025

Le quatrième Plan cancer (2020-2025), encore non dévoilé aujourd'hui, insistera très probablement « sur la prévention et la limitation des séquelles de la maladie » d'après la déclaration d'Agnès Buzyn, ministre des Solidarités et de la Santé lors des septièmes Rencontres de l'INCa le 4 février 2019.

Une attention particulière sera portée sur les cancers de mauvais pronostic dont les cancers du poumon, du pancréas, de certaines leucémies, des tumeurs du système nerveux central, dont les tumeurs du tronc cérébral chez l'enfant avec le développement d'une recherche pluridisciplinaire et des programmes de recherche clinique européens. Enfin, une place particulière sera donnée à l'intelligence artificielle avec un rôle dans la personnalisation des traitements (Ammouche, 2019).

1.3 Gestion des risques en établissement de santé

1.3.1 Textes réglementaires

Plusieurs textes ont mené au déploiement d'une culture de gestion des risques dans les établissements de santé en imposant un certain niveau de performance.

La circulaire DHOS/E2/E4 n°176 du 29 mars 2004 relative aux recommandations pour la mise en place d'un programme de gestion des risques dans les établissements de santé marque les véritables premières prémises de la gestion des risques. Elle demande à chaque établissement de développer un programme comportant les objectifs à atteindre et les actions à mener en matière de prévention et de maîtrise des risques, de sensibilisation, d'information, de formation et d'évaluation du programme. Le rôle d'accompagnement des agences régionales est explicité (Ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées, 2004a). Elle accompagne la diffusion d'un document sur le management des risques en établissement de santé intitulé « Recommandations pour l'élaboration et la mise en œuvre d'un programme de gestion des risques dans les établissements de santé » (Ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées, 2004b).

C'est principalement la loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (loi HPST) qui a marqué un tournant en matière de gestion des risques. Avec elle, la sécurité et la qualité des soins deviennent une priorité pour tous les établissements de santé. Elle élabore un programme d'actions prenant en compte les bilans d'analyse des événements indésirables, organise une coordination de la lutte contre les événements indésirables associés aux soins et oblige la diffusion publique par affichage dans l'établissement des résultats d'une liste d'indicateurs de qualité et de sécurité des soins définie annuellement. Selon l'article 6111-2 du code de la santé publique (article 1 de la loi HPST) : « Les établissements de santé élaborent et mettent en œuvre une politique d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins et une gestion des risques visant à prévenir et traiter les événements indésirables liés à leurs activités. Dans ce cadre, ils organisent la lutte contre les événements indésirables, les infections associées aux soins et l'iatrogénie, définissent une politique du médicament et des dispositifs médicaux stériles et mettent en place un système permettant d'assurer la qualité de la stérilisation des dispositifs médicaux ». Cette loi donne un rôle clé à la Commission Médicale d'Etablissement pour les établissements publics et à la Conférence Médicale d'Etablissement pour les établissements privés. Ainsi, elles « contribuent à l'élaboration de la politique d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins, notamment en ce qui concerne : la gestion globale et coordonnée des risques visant à lutter contre les infections associées aux soins et à prévenir et traiter l'iatrogénie et les autres événements indésirables liés aux activités de l'établissement (...) » (Journal Officiel de la République Française, 2009).

Les coordonnateurs de la gestion des risques associés aux soins naissent avec le décret n°2010-1408 du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé (Journal Officiel de la République Française, 2010a). Ils ont pour rôle de contribuer à la bonne exécution des missions de l'organisation dédiée à la

lutte contre les évènements indésirables. Le décret est accompagné de la circulaire de la Direction Générale de l'Offre de Soins DGOS/PF2 n°2011-416 du 18 novembre 2011 (Ministère de l'emploi, du travail et de la santé; Ministère des solidarités et de la cohésion sociale, 2011) portant également sur la mise en place de programme d'actions pour l'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins et sur la nécessité de formation du personnel.

A côté de ces textes transversaux, d'autres plus sectoriels ont également vus le jour. Dans le domaine des produits de santé, trois sont à retenir.

Le décret n°2010-1029 du 30 août 2010 relatif à la politique du médicament et des dispositifs médicaux stériles dans les établissements de santé (Journal Officiel de la République Française, 2010b) vient renforcer les précédents décrets portant sur la Commission Médicale d'Etablissement et la Conférence Médicale d'Etablissement pour les établissements privés.

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 est sans doute le texte le plus décisif. Il définit la prise en charge médicamenteuse comme « un processus combinant des étapes pluridisciplinaires et interdépendantes [(prescription, dispensation, préparation, approvisionnement, détention, stockage, transport, information du patient, administration, surveillance du patient)] visant un objectif commun : l'utilisation sécurisée, appropriée et efficiente du médicament chez le patient pris en charge par un établissement de santé » (Journal Officiel de la République Française, 2011). Cela signifie que le circuit du médicament est une succession d'étapes réalisées par des professionnels de santé différents agissant en collaboration étroite pour organiser ce circuit. L'objectif est d'améliorer la prise en charge du patient (sécurité et efficacité du traitement) en prévenant les erreurs médicamenteuses évitables et les évènements indésirables graves évitables.

La circulaire DGOS/PF2 n°2012-72 du 14 février 2012 relative au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse dans les établissements de santé accompagne et appuie l'arrêté du 6 avril 2011. Elle présente les actions prioritaires à mettre en œuvre, les différents dispositifs d'accompagnement et d'évaluation relatifs à la mise en œuvre du référentiel destiné à assurer la qualité de la prise en charge médicamenteuse des patients (Ministère du travail, de l'emploi et de la santé; Ministères des solidarités et de la cohésion sociale, 2012).

Ces textes sont renforcés notamment par la démarche de certification des établissements de santé dont l'objectif est de porter une appréciation indépendante de la qualité des soins. Elle évalue le niveau des prestations et soins délivrés aux patients mais également la dynamique d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins mise en œuvre pour l'amélioration continue de la qualité (Agence Régionale de Santé, 2018).

Plusieurs outils d'aide à la gestion des risques ont finalement été développés suite aux textes réglementaires :

- le guide de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) de Janvier 2003 intitulé « Principes méthodologiques pour la gestion des risques en établissement de santé » (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, 2003) ;
- le guide « Mettre en œuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé » de la Haute Autorité de Santé (HAS) de Mars 2012 consistant en une aide pour comprendre et faire partager les objectifs et les méthodes de la gestion des risques associés aux soins (Haute Autorité de Santé, 2012) ;
- l'outil Inter diag Médicaments© de l'Agence Nationale d'Appui à la Performance des établissements de santé et médico-sociaux (ANAP), un outil d'auto-évaluation et de gestion des risques liés à la prise en charge médicamenteuse au niveau de l'unité de soins (Agence Nationale d'appui à la performance des établissements de santé et médico-sociaux, 2014).

1.3.2 En pratique

Chaque établissement de santé doit mettre en place une démarche de gestion des risques comportant quatre aspects principaux :

- le signalement et l'enregistrement des incidents ou des risques d'incidents ;
- l'évaluation, l'analyse, puis l'exploitation des informations signalées dans un but de prévention;
- la réalisation de toutes études ou travaux concernant la sécurité d'utilisation de dispositifs médicaux, de médicaments, de produits toxiques ou de produits sanguins;
- la réalisation et le suivi des actions correctives décidées (Fédération Hospitalière de France, 2011).

Le but de cette démarche est de réduire à un niveau acceptable les risques d'évènements indésirables associés aux soins (Haute Autorité de Santé, 2013a). Pour ce faire, une mobilisation de tous les acteurs est indispensable. Deux approches complémentaires doivent être abordées :

- l'approche *a priori*, reposant sur l'anticipation de la survenue d'évènements indésirables. Celle-ci se base sur l'expérience des professionnels de santé et la littérature disponible pour chaque processus de prise en charge afin d'identifier *a priori* les risques potentiels ou les situations à risque et mettre en place des mesures barrières (Haute Autorité de Santé, 2013a) ;
- l'approche *a posteriori*, permettant de s'interroger sur un évènement indésirable survenu afin de comprendre et traiter les dysfonctionnements dans un processus (Haute Autorité de Santé, 2013a). Cela peut passer par exemple par les réunions de Comité de Retour d'Expérience (CREx).

1.4 Médicaments anticancéreux

1.4.1 Définition

Les traitements anticancéreux ont pour objectif l'éradication complète des cellules malignes, à travers leur ablation, en inhibant leur prolifération et en induisant leur mort. Il en existe différents types :

- la chimiothérapie : elle cible l'ADN ou le fuseau mitotique ;
- l'immunothérapie (active spécifique/non spécifique ou passive) : elle exploite les mécanismes naturels de défense ou de contrôle de la prolifération cellulaire ;
- l'hormonothérapie : elle intervient dans le contrôle de la prolifération de certains tissus dépendant d'hormones ;
- les thérapies ciblées : elles sont dirigées contre une cible exprimée par les cellules tumorales, un facteur de croissance ou une voie de signalisation.

Ces médicaments interfèrent avec le fonctionnement cellulaire aboutissant soit à la mort cellulaire (médicaments cytotoxiques) soit à l'arrêt de la prolifération cellulaire (médicaments cytostatiques). Ce sont des produits toxiques. Il est donc important de prendre des précautions quant à leur manipulation que ce soit pour le personnel médical/paramédical, le patient et les aidants. Ils possèdent un index thérapeutique étroit, c'est pourquoi il est nécessaire de sensibiliser le patient sur la gestion de son traitement au quotidien (Collège National de Pharmacologie Médicale, 2017).

1.4.2 Voies d'administration et risques

Différentes voies d'administration sont possibles :

- les voies « classiques » : voie intraveineuse directe ou lente, voie sous-cutanée. Elles sont réalisées le plus souvent en établissement de santé, plus rarement en hospitalisation à domicile ;
- des voies plus à risque : voie intrathécale, voie intraventriculaire. Celles-ci font l'objet de réglementation pour limiter les risques (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, 2007a) ;
- la voie orale où l'administration est faite le plus souvent par le patient lui-même ou un aidant (famille ou tiers) à son domicile ;
- des voies moins fréquentes : voie intrapéritonéale, voie intra-artérielle, voie intra-vésicale, voie intra-pleurale, voie intramusculaire, voie cutanée...

Afin de sécuriser le circuit du médicament en établissement de santé, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) s'est engagée aux côtés de la DGOS pour établir une liste de douze événements qui ne devraient jamais arriver appelés « Never Events ». Il s'agit d'événements indésirables graves évitables qui n'auraient pas dû survenir si des mesures de prévention adéquates avaient été mises en œuvre. Parmi cette liste, trois sont en lien avec l'administration d'anticancéreux :

- erreur d'administration par injection intrathécale au lieu de la voie intraveineuse ;
- surdosage en anticancéreux notamment en pédiatrie ;
- erreur de programmation des dispositifs d'administration (pompes à perfusion, seringues électriques...) (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, 2017).

Une vigilance toute particulière est donc portée quant à la prévention de la survenue de ce type d'évènement indésirable.

Depuis quelques années, les thérapies ciblées se sont considérablement développées. Elles présentent comme avantage principal d'avoir une meilleure spécificité vis-à-vis des cellules cancéreuses aboutissant à une meilleure efficacité et une meilleure tolérance (Collège National de Pharmacologie Médicale, 2017). Beaucoup sont disponibles par voie orale, donnant ainsi plus de responsabilités au patient dans la prise en charge de sa pathologie. Un accompagnement par le corps médical et paramédical paraît donc encore plus nécessaire.

1.5 Prescriptions en pédiatrie

Les prescriptions en dehors du cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) sont très courantes en pédiatrie : la méta-analyse de Allen *et al* en 2018 démontre que 30,9% des prescriptions seraient hors-AMM dans le monde, avec une plus forte probabilité chez les plus jeunes (Allen C, Garbe C, Lees J *et al.*, 2018). Une étude réalisée dans un hôpital parisien montre également que 81% des pédiatres reconnaissent prescrire des médicaments hors-AMM (Joret-Descout P, Bataille J, Brion F *et al.*, 2016). Ceci pouvant être expliqué par le manque d'essais cliniques avec cette population pour des questions principalement éthiques et de différence de pharmacocinétique, mais également par le manque de formes galéniques adaptées pour certaines classes d'âge.

Le manque de médicaments avec AMM chez le nourrisson, l'enfant ou l'adolescent est devenu un problème de santé publique majeur. Pour y remédier, de nombreuses initiatives législatives et réglementaires ont été prises à l'échelle mondiale pour notamment promouvoir la recherche clinique en pédiatrie. Les premiers à donner l'exemple ont été les Etats-Unis entre 1994 et les années 2000 (Nahata, 1996) (Suydam, Kubic, 2001) (Ward, Kauffman, 2007) (Fain, Daubresse, Alexander, 2013), suivis quelques années plus tard par plusieurs pays (Union européenne, Canada, Australie, Japon, Chine, Corée) et organismes internationaux (Organisation Mondiale de la Santé, Conseil international pour l'harmonisation des exigences

techniques des produits pharmaceutiques à usage humain) (Hoppu, Anabwani, Garcia-Bournissen *et al.*, 2012) (Dunne, 2007) (Hawcutt, Smyth, 2008) (Uchiyama, 2002) (Yang, Su, 2011) (Yang, Bae, Kim, 2008). Néanmoins, malgré ces initiatives, le taux de prescriptions hors-AMM en pédiatrie ne semble pas diminuer (Palmaro, Bissuel, Renaud *et al.*, 2015).

1.6 Unités centralisées de préparation des cytotoxiques

1.6.1 Cadre réglementaire

Les anticancéreux peuvent être dispensés tels quels (spécialité ou générique, principalement ceux destinés à la voie orale) ou sous forme de préparation (ceux destinés à la voie intraveineuse en grande partie). Deux types de préparations sont alors possibles :

- la préparation magistrale qui désigne « tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible [...] soit extemporanément en pharmacie, soit dans les conditions prévues à l'article L. 5125-1 ou à l'article L. 5126-6 » ;
- la préparation hospitalière qui désigne « tout médicament, à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée [...]. Les préparations hospitalières sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par une pharmacie à usage intérieur dudit établissement. Elles font l'objet d'une déclaration auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, dans des conditions définies par arrêté du ministre chargé de la santé » (Code de la Santé Publique, 2016).

Bien que le principe des unités centralisées de préparation des cytotoxiques (UCPC) ait été abordé dès 1987 (Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, 1987) et 1997 (Ministère de la Santé de la Population et de la réforme hospitalière, 1997), ce n'est que la mise en place du premier Plan Cancer en 2003 accompagnée de la circulaire du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie (Ministre des solidarités de la santé et de la famille, 2005) qui ont permis l'émergence des UCPC en France. Cette circulaire indique notamment qu' « en sus de la conformité aux référentiels de bonnes pratiques cliniques, la préparation et la reconstitution des cytotoxiques doivent être réalisées dans une unité spécifique avec isolateur ou hotte à flux laminaire sous la responsabilité d'un pharmacien » (Ministre des solidarités de la santé et de la famille, 2005). Ces unités ont pour objectif d'améliorer la qualité des préparations (et donc la sécurité des patients) et la sécurité du personnel soignant les manipulant. Elles permettent également de réduire les coûts par gestion des médicaments et des reliquats à la pharmacie mais aussi d'économiser du temps infirmier en service.

Afin de garantir la qualité et la sécurité de la préparation, les établissements de santé doivent respecter les textes réglementaires en vigueur que sont les Bonnes Pratiques de

Pharmacie Hospitalière (BPPH) (Association pour le Digital et l'Information en Pharmacie, 2001) fixées par l'arrêté de 2001 (Journal Officiel de la République Française, 2001) et les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, 2007b) fixées par la décision de 2007 (Journal Officiel de la République Française, 2007a). D'autres documents comme le cahier des charges des Unités Centralisées en Pharmacie pour la préparation des agents anticancéreux dans les sites du réseau rédigé par Oncolor, le réseau régional de cancérologie de Lorraine, peuvent aider à la mise en place d'une UCPC en apportant des précisions pratiques (Oncolor, 2009).

Cette sécurisation du circuit des produits pharmaceutiques est renforcée par l'engagement de centralisation des préparations d'anticancéreux inscrit dans le contrat de bon usage (CBU) (Journal Officiel de la République Française, 2008) devenu contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins (CAQES) en 2017 (Journal Officiel de la République Française, 2017). Il est conclu pour une durée de trois à cinq ans, entre le directeur général de l'agence régionale de santé, le médecin-conseil régional du régime général de l'assurance maladie et le représentant légal de l'établissement après avis conforme de la commission médicale d'établissement.

1.6.2 Offre de soin en cancérologie

En France en 2019, 882 établissements de santé et centres de radiothérapie de statut libéral sont autorisés par les agences régionales de santé (ARS) à prendre en charge des patients atteints de cancer. Dans le Grand-Est, 45 établissements disposent d'une autorisation de traitement par chimiothérapie ou autres traitements médicaux spécifiques (Institut National du Cancer, 2019c). Cette autorisation prend en compte entre autres le respect d'un seuil d'activité minimal fixé à au moins 80 patients traités par an, dont au moins 50 en ambulatoire (hospitalisation de jour) afin d'assurer une pratique suffisante et régulière du personnel nécessaire à une prise en charge de qualité (Journal Officiel de la République Française, 2007b). Les autres critères d'agrément sont énoncés dans l'avis du 20 juin 2008 relatif aux critères d'agrément des établissements pratiquant la cancérologie (Ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative, 2008).

Les cancers de l'enfant et de l'adolescent nécessitent quant à eux d'être pris en charge dans des centres spécialisés pédiatriques qui répondent à des critères d'agrément particuliers (Institut National du Cancer, 2009). On dénombre ainsi 31 centres spécialisés de soins en cancérologie pédiatrique en France, étendus à 47 au total si l'on comptabilise les sites de radiothérapie oncopédiatrique (Institut National du Cancer, 2019d). Ces 47 établissements sont regroupés en 7 organisations hospitalières interrégionales de recours en cancérologie. Celles-ci sont présentées sur la *figure 2*.

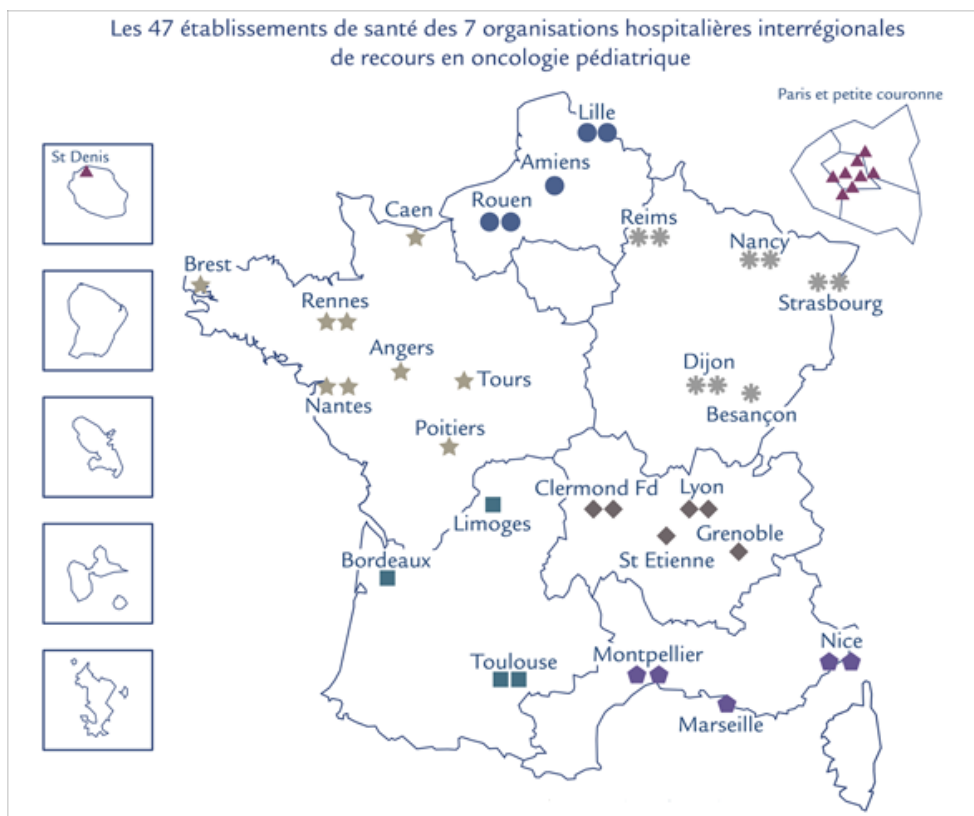


Figure 2. Les 47 établissements de santé des 7 organisations hospitalières interrégionales de recours en oncologie pédiatrique

1.6.3 Effectif exerçant en UCPC

Les préparations sont réalisées par du personnel pharmaceutique uniquement, spécifiquement formé et sous la responsabilité effective du pharmacien habilité.

Le personnel requis (pharmacien et préparateur) pour le bon fonctionnement d'une UCPC dépend de l'activité de celle-ci, en particulier du nombre de préparations annuel. Ainsi, d'après le cahier des charges des UCPC en Pharmacie pour la préparation des agents anticancéreux dans les sites du réseau rédigé par Oncolor :

- jusqu'à 2 500 préparations par an, au moins un pharmacien temps-partiel et un préparateur mi-temps recommandés ;
- de 2 500 à 5 000 préparations par an, au moins un pharmacien temps plein et un préparateur temps plein recommandés ;
- au-delà de 5 000 préparations par an, un préparateur temps plein recommandé par tranche de 5 000 préparations et un pharmacien temps plein par tranche de 10 000 préparations (Oncolor, 2009).

En 2012 puis en 2019, la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO) a également émis des recommandations plus précises concernant les adaptations des ressources liées à la pharmacie oncologique (Société Française de Pharmacie Oncologique, 2019).

1.7 Cas du centre hospitalier régional universitaire de Nancy

Le centre hospitalier régional universitaire (CHRU) de Nancy est un établissement de santé comprenant un Hôpital d'enfants qui dispose d'une unité spécialisée en cancérologie pédiatrique. Il compte 23 lits en secteur d'onco-pédiatrie (12 lits pour le secteur 1 et 11 lits pour le secteur 2) et 13 places en hospitalisation de jour. Le secteur 2 est dit « secteur protégé », il dispose de restrictions d'accès et de précautions particulières quant à l'hygiène. Le secteur 1 est un secteur plus polyvalent, avec des règles d'accès moins strictes.

Jusqu'en juin 2014, la fabrication des anticancéreux au CHRU de Nancy était répartie sur trois pharmacies à usage intérieur (PUI) différentes situées sur chacun des trois sites :

- la PUI des Hôpitaux Urbains, assurant la production pour le service de Neurologie ;
- la PUI de l'Hôpital de Brabois, assurant la production pour les services d'Hématologie, de Pneumologie et d'Hépatogastroentérologie ;
- la PUI de l'Hôpital d'Enfants, assurant la production pour les services d'Oncologie pédiatrique.

En 2014, les trois PUI ont fusionné en une seule, regroupant ainsi les trois UCPC en une seule.

En 2019, l'UCPC de l'établissement a réalisé 32 000 préparations d'anticancéreux. Celles destinées aux unités de soins pédiatriques représentent 15% (n=4 485) de la production totale.

L'équipe est constituée de quatre équivalents-temps plein (ETP) préparateur en pharmacie hospitalière (PPH), deux ETP pharmacien et 1 ETP technicien de laboratoire sur la journée.

L'environnement de travail choisi est le Cytobox®, illustré en *figure 3*. Le principe de fonctionnement est celui d'une hotte à flux d'air laminaire vertical mais la face avant est fermée et comprend une paire de gants avec des manchettes comme un isolateur. L'air, au lieu de rentrer par devant rentre *via* les SAS d'entrée et de sortie. Contrairement aux isolateurs, ces SAS et l'environnement de travail ne sont pas stérilisés par de l'acide peracétique ou du peroxyde hydrogène. L'air est évacué après filtration à air à haute efficacité (HEPA en anglais) en dehors de la pièce de fabrication par une bouche d'aspiration en connexion indirecte. L'environnement sous Cytobox® correspond à une zone à atmosphère contrôlée (ZAC) de classe A.



Fonctionnement d'un Cytobox® / comparaison avec une hotte à flux laminaire vertical

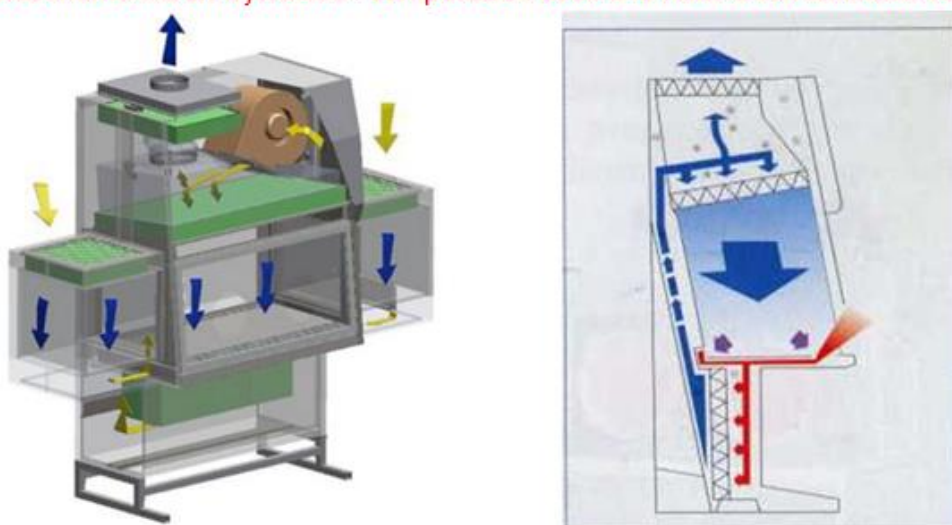


Figure 3. Illustration d'un Cytobox®

Lors de leur fabrication par la PUI de l'Hôpital d'Enfants, les poches de cytotoxiques étaient initialement préparées sans perfuseur. Lors de la fusion des unités en juillet 2014, il avait donc été décidé d'adapter systématiquement un perfuseur avant libération de la poche pour répondre aux recommandations des BPP. L'inconvénient était que deux types de pompes étaient disponibles dans les unités. Le pharmacien devait donc obligatoirement appeler les Infirmiers Diplômés d'Etat (IDE) afin de savoir quel perfuseur adapter à la poche ; ce qui était très chronophage. C'est suite à cela, en 2018, qu'ont été déployés des dispositifs sécurisés. Ceux-ci permettent d'adapter un perfuseur préalablement purgé du solvant par l'IDE lui-même sur la poche de cytotoxique munie d'un embout Luer-Lock par simple vissage, évitant ainsi l'exposition au cytotoxique.

Devant les spécificités dues à la pédiatrie, des règles concernant la fabrication des préparations cytotoxiques ont été écrites. Néanmoins, certaines pratiques ont changé dans les services de soins alors que celles de la PUI ne se sont pas forcément adaptées. Dans une réflexion d'harmonisation des pratiques à l'ensemble des secteurs, il a été décidé de revoir toutes ces règles pour une simplification afin d'éviter toute erreur, donc en vue d'une sécurisation.

1.8 Circuit des anticancéreux injectables pour la pédiatrie au CHRU de Nancy

1.8.1 Primo-consultation

Le jour de la première consultation, le patient bénéficie d'un examen clinique complet durant lequel le médecin recueille toutes les données de l'état clinique du patient. Il recueille également des éléments issus de l'anamnèse, en questionnant le patient ou son responsable légal si celui-ci ne peut répondre.

L'examen clinique est complété par des prélèvements biologiques (pouvant comprendre une biopsie dans certains cas), anatomopathologiques et souvent des examens d'imagerie.

1.8.2 Réunion de consultation pluridisciplinaire

Selon la définition de la HAS : « les réunions de concertation pluridisciplinaire regroupent des professionnels de santé de différentes disciplines dont les compétences sont indispensables pour prendre une décision accordant aux patients la meilleure prise en charge en fonction de l'état de la science. Au cours des réunions de concertation pluridisciplinaires, les dossiers des patients sont discutés de façon collégiale. La décision prise est tracée, puis est soumise et expliquée au patient. » (Haute Autorité de Santé, 2017). Elles ont été mises en place grâce aux Plans Cancer et sont devenues opposables depuis le décret n° 2007-388 de mars 2007 relatif aux conditions d'implantation applicables à l'activité de soins de traitement du cancer (Journal Officiel de la République Française, 2007b)(Journal Officiel de la République Française, 2007c).

En cancérologie, une réunion de concertation pluridisciplinaire à visée diagnostique ou thérapeutique doit se faire en présence d'au moins trois médecins de spécialités différentes intervenant auprès des patients atteints de cancer, permettant d'avoir un avis pertinent sur toutes les procédures envisagées (Haute Autorité de Santé, 2017). Au CHRU de Nancy, celle-ci rassemble l'ensemble des équipes médicales d'oncologie pédiatrique (médecins, internes et externes) et des équipes en lien avec la thématique oncologique : anatomo-pathologistes et cytologistes, chirurgiens, radiologues. Une attachée de recherche clinique est généralement présente. En revanche, le pharmacien n'est pas présent contrairement aux réunions d'hématologie adulte.

1.8.3 Consultation d'annonce

Plusieurs consultations d'annonce sont programmées avec le patient et le représentant légal dans le cas d'un patient mineur. Le nombre exact de consultations dépend de la situation et du patient.

En général, au moins trois séances sont nécessaires avec une durée moyenne d'une heure à une heure et demi chacune :

- une pour la pathologie où le médecin explique en détail la pathologie en partant de la définition générale d'un cancer jusqu'à la pathologie précise du patient ;
- et deux pour le traitement où le médecin explique la séquence de traitement, les effets indésirables des médicaments et les règles générales à suivre pour la vie quotidienne (régime alimentaire, etc).

Durant ces séances, le médecin remet également des documents au patient et/ou le représentant légal. Ces documents reprennent toutes les informations que le médecin a fournies oralement.

1.8.4 Consultation pré-traitement

Une fois le schéma thérapeutique décidé et annoncé, la cure peut débuter. Le patient bénéficie toujours d'un examen clinique et éventuellement de prélèvement(s) biologique(s) avant la prescription de chaque cure afin de vérifier qu'aucune contre-indication ne soit survenue avant ou au décours du cycle.

1.8.5 Prescription médicale et validation de la cure

Si aucune contre-indication n'est mise en évidence, le médecin peut prescrire le cycle sur le logiciel ChimioTM (Computer Engineering) et valider la cure. Ce « OK cure » joue le rôle de feu vert pour le pharmacien qui peut valider la prescription et lancer la fabrication.

Dans certains cas (cycles de traitement sur plusieurs jours, molécules stables), la prescription et la fabrication peuvent être anticipées. Dans ce cas, le pharmacien attend l'appel du médecin pour la dispensation.


1.8.6 Validation pharmaceutique

Lors de la prescription de la première cure du cycle de chimiothérapie, le pharmacien valide cette prescription en s'aidant du logiciel de dossier patient informatisé DxCareTM (Medasys).

Plusieurs spécificités sont liées à l'oncopédiatrie. Celles-ci sont bien souvent fondées sur des habitudes de travail. De multiples exceptions sont ainsi répertoriées concernant l'élaboration des préparations destinées aux enfants par rapport à celles destinées aux adultes. Par exemple chez l'enfant, le poids, la surface corporelle et le contexte clinique peuvent être

très variés. Il peut donc être nécessaire de limiter les apports liquidiens (hors molécules nécessitant une hyper-hydratation). Cependant, il n'existe aucune règle fixe quant à ce volume. Le logiciel CHIMIO™ permet de calculer le volume minimal nécessaire pour réaliser la préparation en fonction des données de stabilité renseignées. Le pharmacien peut alors choisir le volume en accord avec ce qui est indiqué par le logiciel. Par conséquent, les préparations ne sont jamais faites dans les mêmes volumes, ce qui entraîne des questions par l'équipe du service de soins et un risque d'erreur.

Un dossier papier interne à l'UCPC est créé pour chaque patient. Celui-ci retrace l'historique de toutes les cures fabriquées à l'UCPC avec une fiche récapitulative et toutes les prescriptions. Il s'agit d'une aide pour le respect de la chronologie des différentes séquences en particulier pour les protocoles longs et complexes. Il permet également la traçabilité du calcul des doses cumulées pour certaines molécules comme les anthracyclines et la bléomycine. Il est archivé dans la pièce de pilotage de l'UCPC, à proximité du pharmacien. Un exemple de fiche d'historique est illustré en *figure 4*. Elle peut être accompagnée d'une fiche synopsis (exemple en *figure 5*) pour certains protocoles comme par exemple le protocole CAALL-F01 pour les leucémies aiguës lymphoblastiques.

	Applicable le : 05/08/2014	Réf : PHAR4333-ENRE-0006	Version : 5
Formulaire		Approbateur	
Historique médicamenteux des médicaments cytotoxiques Nouvelle UCPC		Jean VIGNERON	

Document à archiver

Pharmacie CHU NANCY-BRABOIS

Nom du patient : ██████████

Taille :

Date de naissance : ██████████

Diagnostic : LAL

Allergie(s) :	<input type="checkbox"/> Kidrolase	<input type="checkbox"/> Bléomycine	<input type="checkbox"/> Autre : _____
Essai clinique :	Spécialité fournie : _____		

Doses maxima cumulées :

	Doses maxima cumulées pour le patient
- Bléomycine : 300 mg (dose totale)	300 mg
- Doxorubicine : 550 mg/m ²	
- Daunorubicine : 600 mg/m ²	
- Epirubicine : 900 mg/m ²	
- Idarubicine : 93 mg/m ²	
- Mitoxantrone :	
- administration antérieure d'anthracycline 100 mg/m ²	
- pas d'administration antérieure d'anthracycline 160 mg/m ²	

Date	Protocole	Poids	Spécialité	Posologie	Dose cumulée	Modification de posologie
13/12/18	HC CA1502 i simple	16,80 0,71	Methotrexate	IT 12 mg		
10/12/18	CA1502 B-SR induction	16,80 0,71	Vincristine	1,07 mg	78	
21/12/18	CA1502 i simple	16,80 0,71	Methotrexate	IT 12 mg		
24/12/18	CA1502 B-SR induction	16,80 0,71	Regasparase	1,935	512	
			Vincristine	1,07	155 - 22 - 25	
31/12/18	i simple	16,80 0,71	Methotrexate	12		

« Seule la version électronique du document est valide » PHAR4333-ENRE-0006 Page 1 sur 2

Figure 4. Fiche d'historique médicamenteux des médicaments cytotoxiques

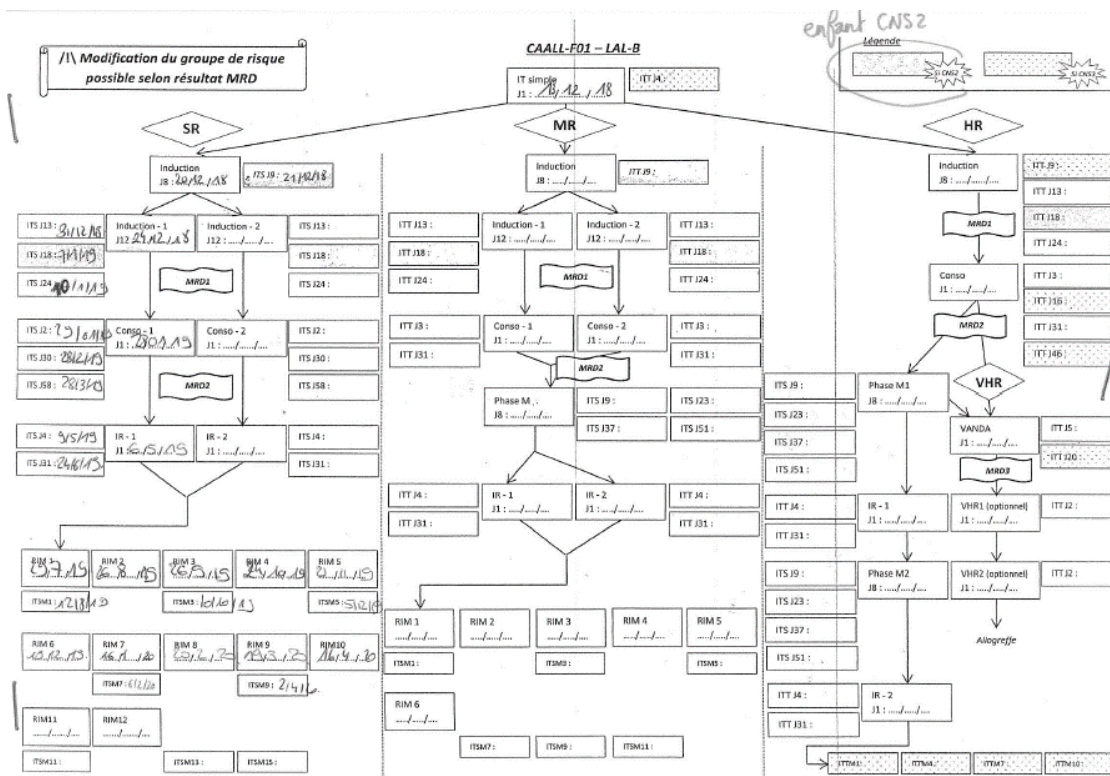


Figure 5. Fiche synopsis du protocole CAALL-F01

1.8.7 Préparation

Une fois la prescription validée par le pharmacien et le feu vert donné par le médecin, le pharmacien peut imprimer la fiche de fabrication *via* le logiciel Chimio™ (Computer Engineering).

Celle-ci est ensuite transmise à un PPH qui, depuis la pièce de stockage, va préparer le matériel nécessaire et transmettre ce plateau aux PPH se trouvant dans la pièce stérile par le biais d'un SAS d'entrée.

Dans la pièce stérile, les PPH travaillent par binôme : un PPH qui désinfecte le matériel et réalise les contrôles durant la préparation et un PPH qui manipule dans la Cytobox®. Toutes les préparations sont réalisées dans le respect des BPP (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, 2007b).

Le chapitre 7.6 de celles-ci stipulent que « les préparations contenant des substances dangereuses sont présentées prêtes à l'emploi, c'est à dire avec le perfuseur ou le dispositif d'administration connecté et purgé avec le solvant de dilution afin que le personnel infirmier puisse effectuer l'administration sans risque » (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, 2007b). Néanmoins, en règle générale, les préparations en poche pour perfusion à destination de l'Hôpital d'Enfants sont présentées sans perfuseur. Les IDE pourront ainsi adapter le perfuseur correspondant à la pompe disponible dans le service grâce à un adaptateur avec dispositif sécurisé type Spiros® illustré en *figure 6*.



Figure 6. Adaptateur pour perfuseur avec dispositif Spiros®

La purge sera ainsi réalisée en toute sécurité afin de répondre à cette exigence des BPP. Pour le cas des molécules nécessitant une filtration, un adaptateur avec filtre 0,22 µm (voir figures 7 et 8) est adapté à la poche.

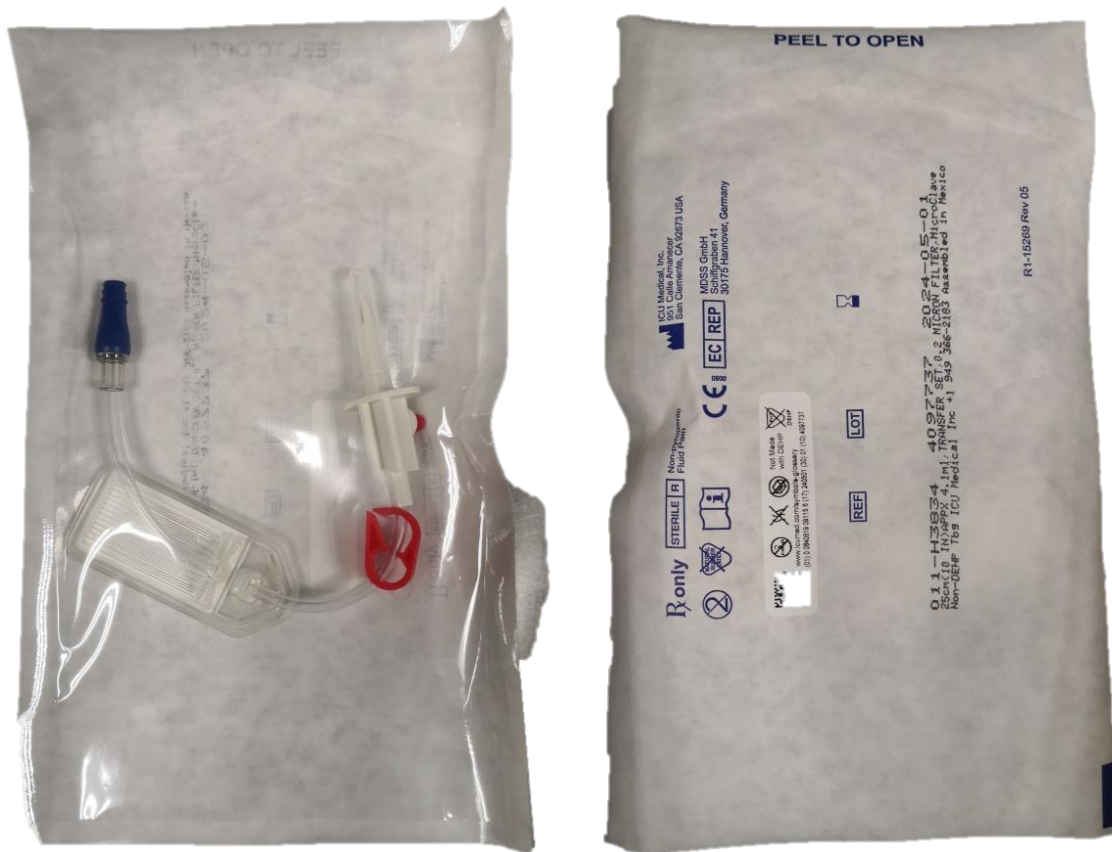


Figure 7. Adaptateur avec filtre 0,22 microns



Figure 8. Montage d'une poche avec un adaptateur avec filtre 0,22 microns

Les préparations en seringue destinées à la voie intraveineuse sont conditionnées la plupart du temps en seringue de 60 mL avec embout Luer-Lock avec un prolongateur disposant d'un robinet.

Celles destinées à la voie intrathécale ou intraventriculaire sont conditionnées en seringues de 1 mL ou 3 mL sans embout Luer-Lock afin d'éviter une administration par une mauvaise voie, conformément aux recommandations de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, 2007a).

1.8.8 Contrôle et libération pharmaceutique de la préparation

Une fois la préparation terminée, étiquetée et emballée, elle est remise à un deuxième pharmacien par le biais du SAS de sortie.

Le pharmacien réalise les contrôles d'usage : étiquetage, caractères organoleptiques, volumes entourés par le PPH témoignant qu'ils ont été contrôlés, flacons et reliquats de la spécialité utilisée pour la préparation en l'absence de contrôle analytique. Le cas échéant, il apporte l'échantillon de la préparation au laboratoire de contrôles afin de vérifier sa composition qualitative et quantitative par analyse par injection en flux continu (FIA), basée sur la détection UV. Il s'agit d'un contrôle qualitatif (identification de la molécule par comparaison au spectre de référence) et quantitatif grâce à des gammes étalons. En revanche, elle ne permet pas de séparer deux molécules. On ne peut donc pas doser un mélange de molécule. D'autre part, notre technique ne permet pas l'identification des anticorps monoclonaux.

Les préparations sont mises en quarantaine en attendant les résultats des contrôles analytiques. Si l'ensemble des contrôles sont positifs, le pharmacien libère la préparation.

En comparaison aux posologies utilisées chez les adultes, les posologies pédiatriques peuvent être faibles. Le volume de cytotoxique à prélever peut ainsi être très faible ayant pour conséquence une dilution importante du produit dans la préparation. Il est donc plus difficile d'obtenir une bonne homogénéisation de la poche lors de la préparation, ceci pouvant se refléter lors du contrôle analytique. Inversement, en réduisant le volume de certaines préparations, les concentrations des solutions peuvent être beaucoup plus élevées. Tous ces exemples peuvent entraîner des difficultés lors du contrôle analytique, voire des non-conformités. En cas de non-conformité, la préparation est détruite et refaite, entraînant un retard de mise à disposition. Il apparaît donc important d'anticiper ces problèmes et d'harmoniser les pratiques dans la mesure du possible.

1.8.9 Acheminement des préparations dans le service

Après libération pharmaceutique de la préparation, le pharmacien prépare l'envoi dans le service clinique selon trois possibilités :

- soit par le biais d'une cartouche *via* le réseau pneumatique si le service est raccordé et que la préparation peut être envoyée par ce mode de transport,
- soit par le biais d'une glacière identifiée pour les préparations devant être transportées entre +2°C et +8°C puis le service transport ou une aide-soignante du service se charge du transport jusqu'au service ;
- soit par le biais d'une caisse pour tous les autres cas puis le service transport ou une aide-soignante du service se charge du transport jusqu'au service.

Dans tous les cas, une fiche de traçabilité est complétée (voir *figure 9*). Sur celle-ci figurent la date, le service clinique, le contenu de la cartouche/glacière/caisse et la signature du pharmacien.

Figure 9. Fiche de traçabilité de dispensation des préparations

Une précaution particulière est prise pour les préparations destinées à être administrées par voie intrathécale ou intraventriculaire. En effet, les recommandations de l'ANSM en réponse aux multiples erreurs d'administration par voie intrathécale de vinca-alcaloïdes (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, 2007a), imposent que les circuits d'acheminement des préparations destinées à ces voies soient séparés des autres. Il a donc été décidé que les préparations pour voie intrathécale/intraventriculaire sont :

- pour celles envoyées par pneumatique : conditionnées dans une trousse orange avec un écriteau « Seringues pour administration intrathécale uniquement » (voir *figure 10*) ;
- pour celles acheminées par transporteur : conditionnées dans une boîte (voir *figure 11*) ou un sachet clairement identifié avec la notion « Voie intrathécale » avec le tout dans une caisse scellée ;
- dans tous les cas accompagnées d'une fiche de contrôle et d'enregistrement de la double lecture de l'étiquette, au lit du malade, juste avant l'administration (*annexe I*).



Figure 10. Trousse réservée à l'envoi par pneumatique de seringues pour administration intrathécale/intraventriculaire



Figure 11. Boîte réservée à l'envoi en caisse scellée de seringues pour administration intrathécale/intraventriculaire

1.8.10 Contrôles à réception de la préparation dans le service

Une fois dans le service, une IDE vérifie l'adéquation entre le contenu de la cartouche/glacière/caisse et la fiche de traçabilité.

Si tout est correct, elle stocke les préparations au réfrigérateur ou dans une boîte à température ambiante selon les consignes de conservation inscrites sur l'étiquette de la préparation.

1.8.11 Contrôles de la préparation dans l'unité de soins avant administration

Lorsqu'il est temps d'administrer la préparation au patient, l'IDE vérifie l'adéquation entre l'étiquette de la préparation et la prescription puis calcule le débit à programmer sur la pompe puis une autre IDE réalise un double contrôle. Celui-ci est tracé grâce à une fiche de double vérification (*annexe II*).

En cas de discordance entre la préparation et la prescription, les IDE doivent en référer au prescripteur. C'est notamment le cas lorsque le pharmacien modifie le volume de la préparation à réaliser, lors de la validation pharmaceutique, dans le but de réduire les apports liquidiens. Bien que nécessaire, cette modification peut mettre en difficulté l'IDE recevant la préparation. Dans l'idéal, le volume adéquat devrait être programmé dans le protocole sans que le pharmacien n'ait à le modifier.

1.8.12 Administration au patient

1.8.12.1 Cas le plus courant de la voie intraveineuse

Tous les gestes peuvent être réalisés par un(e) IDE.

❖ *Purge du perfuseur (cas d'une poche fournie sans perfuseur)*

Le perfuseur utilisé est fonction de la pompe disponible pour le patient. Celui-ci est branché sur un adaptateur lui-même connecté à la poche de solvant (glucose 5% ou chlorure de sodium 0,9% selon le solvant utilisé pour la préparation de cytotoxique).

Par un système de vissage-dévisage grâce à l'embout Luer-Lock, l'ensemble adaptateur-perfuseur peut être adapté à la poche de cytotoxique et de solvant de manière totalement sécurisée en limitant l'exposition du manipulateur au cytotoxique lors de la purge et du rinçage du perfuseur. Un exemple de montage complet sur poche de solvant est présenté en *figure 12*.

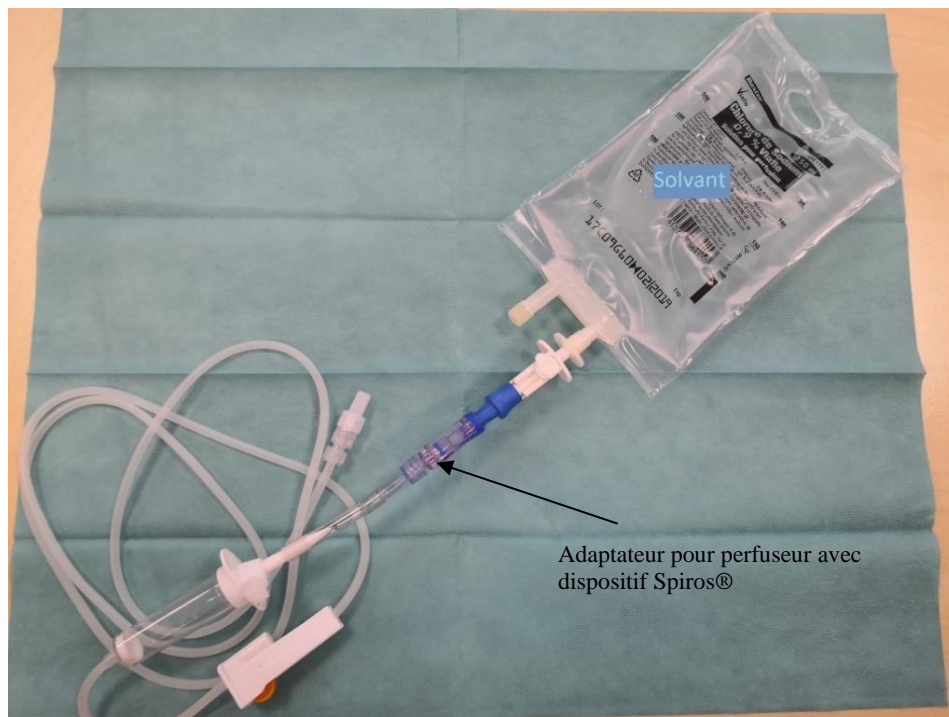


Figure 12. Montage d'un perfuseur sur une poche de solvant grâce au dispositif sécurisé

❖ *Préparation du matériel à emmener en chambre*

Le matériel nécessaire pour l'administration est transporté en chambre en veillant à conserver la préparation de cytotoxique dans son suremballage.

❖ *Contrôle de l'identité au lit du patient*

L'identité du patient est contrôlée en chambre soit par lecture du bracelet d'identification soit par interrogation orale du patient.

❖ Administration

Les préparations sont administrées *via* une chambre à cathéter implantable reliée à une rampe avec robinets. Avant chaque administration, l'IDE doit vérifier le bon retour veineux, témoin du bon fonctionnement de la chambre à cathéter implantable.

Dans le cas d'une poche fournie sans perfuseur, l'ensemble adaptateur-perfuseur purgé est dévissé de la poche de solvant pour être connecté à la poche de cytotoxique sans exposition du personnel soignant. Un exemple de montage complet sur poche de cytotoxique est présenté en *figure 13*.

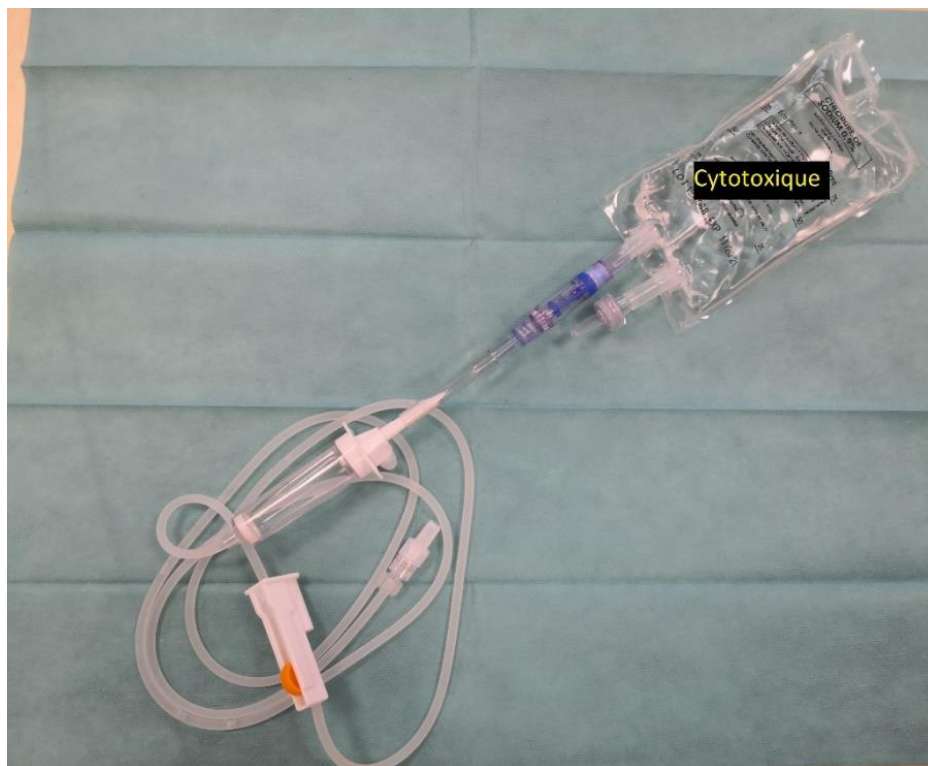


Figure 13. Montage d'un perfuseur sur une poche de cytotoxique grâce au dispositif sécurisé

L'embout du perfuseur ou du prolongateur de la seringue est connecté à la rampe puis la tubulure ou le prolongateur est placé(e) dans la pompe. Celle-ci est ensuite programmée avec le débit calculé précédemment.

Certaines préparations nécessitent une surveillance rapprochée imposant ainsi la présence d'un(e) IDE à côté du patient pendant les premières minutes de l'administration. Un médecin doit également être présent dans le service et prêt à intervenir en cas de problème.

❖ Rinçage

Lorsque la poche ou la seringue est vide, le perfuseur ou le prolongateur est rincé avec un volume environ équivalent du même solvant et avec le même débit utilisé lors de l'administration du cytotoxique.

Le prolongateur de la seringue présente un robinet où peut être connectée la seringue de rinçage afin d'éviter une exposition du personnel soignant au cytotoxique. Le montage est présenté sur la *figure 14*.



Figure 14. Montage de l'adaptation d'une seringue de rinçage sur le prolongateur d'une seringue contenant un cytotoxique

1.8.12.2 Autres voies d'administration

Les deux autres voies injectables particulièrement utilisées en onco-hématologie pédiatrique sont les voies intrathécale et intraventriculaire. Les préparations destinées à ces voies ne peuvent être administrées que par un médecin ou un interne en médecine. Il s'agit d'un geste médical et il doit toujours être précédé d'une procédure de double lecture de l'étiquette de la préparation (fiche en *annexe I*).

Pour la voie intraventriculaire, le dispositif est rincé à l'aide d'une seringue de 1 mL de chlorure de sodium 0,9% après la fin de la cure.

La voie orale est également très utilisée en pédiatrie. Des seringues pour voie orale (SVO) peuvent ainsi être préparées par l'UCPC (cyclophosphamide ou étoposide par exemple) ou par le service de soins (Xaluprine® par exemple). Elles peuvent même être préparées par les aidants lors du retour à domicile, posant ainsi la problématique de l'observance et de l'exposition aux cytotoxiques.

1.8.13 Gestion des déchets et des excréta

Les dispositifs d'administration (poche, seringue) ainsi que tout le matériel ayant été en contact avec le cytotoxique doivent être éliminés le plus rapidement possible dans une poubelle à déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés (DASRI) dédiée à cet effet.

1.8.14 Traçabilité

Toutes les étapes du circuit doivent être tracées informatiquement sur DxCare™ et/ou sur Chimio™ selon l'étape.

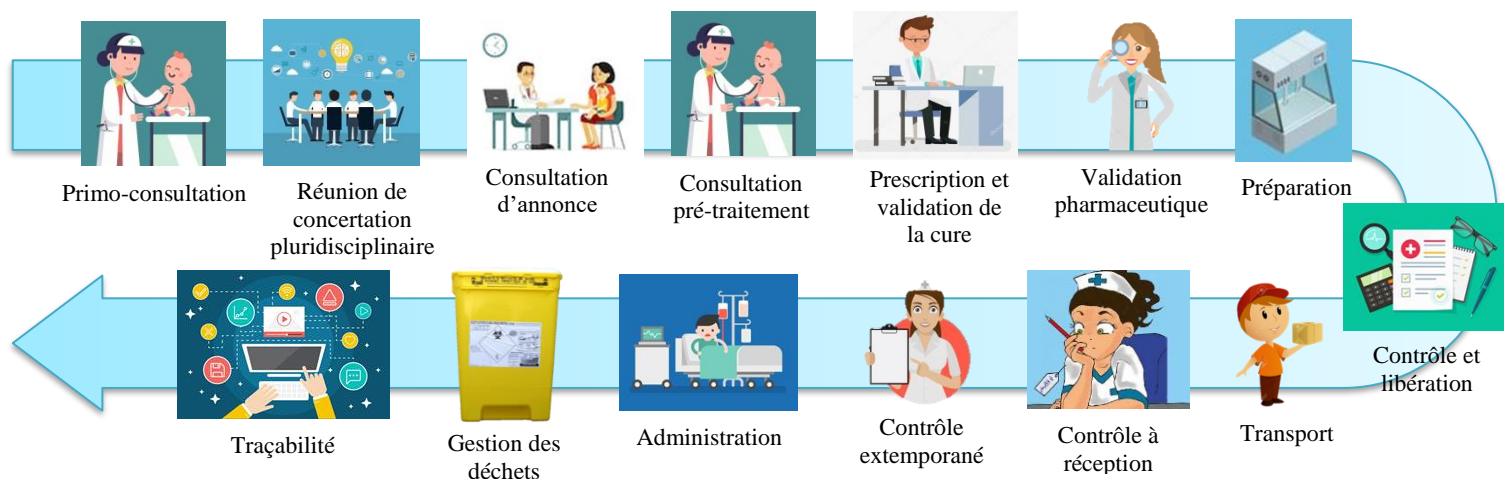


Figure 15. Circuit des anticancéreux injectables

1.9 Objectifs du travail

L'objectif de ce travail est d'abord d'établir un état des lieux du circuit des anticancéreux destinés à la population pédiatrique afin d'optimiser et sécuriser ce circuit.

Pour ce faire, une enquête de pratique sera réalisée afin de mettre en évidence les difficultés rencontrées par les infirmiers lors de l'administration des anticancéreux et trouver des solutions pour y remédier, mais aussi résoudre les problèmes rencontrés à la PUI lors de la préparation des anticancéreux injectables.

Dans un second temps, il s'agira de mettre en place des entretiens pharmaceutiques lors de l'instauration d'un traitement anticancéreux par voie orale, à l'image de ce qui est fait actuellement pour la population adulte en hématologie et en neurologie, pour en sécuriser la prise en charge à domicile.

2 OPTIMISATION DU CIRCUIT VERSANT INFIRMIER : REALISATION D'UNE ENQUETE DES PRATIQUES DES INFIRMIERS

2.1 Contexte

La sécurisation de l'administration médicamenteuse repose sur la règle des 5 B : « administrer au Bon patient, le Bon médicament, à la Bonne dose, sur la Bonne voie, au Bon moment » (Haute Autorité de Santé, 2013b). La difficulté pour le circuit des anticancéreux est qu'il implique une multitude d'intervenants différents. Cette diversité nécessite une coordination entre tous les professionnels afin de sécuriser la chaîne. Des procédures ont été mises en place au sein de l'établissement afin d'aider au mieux les professionnels dans la réalisation de leur tâche. Il est néanmoins nécessaire de vérifier qu'elles sont adaptées à l'exercice au quotidien mais aussi qu'elles sont connues et appliquées. L'observation en vie réelle paraît indispensable pour cela.

2.2 Objectifs

L'objectif du travail est d'établir un état des lieux des pratiques de chaque IDE en matière d'administration des anticancéreux aux enfants puis d'identifier les discordances de pratiques entre IDE et les problèmes qu'ils peuvent rencontrer afin de proposer et mettre en place des pistes d'amélioration.

2.3 Matériel et méthode

Lieu de l'étude

L'établissement étudié est un hôpital universitaire pédiatrique de 129 lits. Les secteurs d'onco-hématologie pédiatrique comprennent 23 lits dont 12 en secteur 1 et 11 en secteur 2 auxquels s'ajoutent 13 places en hospitalisation de jour.

Critères d'inclusion

L'étude porte sur l'ensemble de l'équipe d'infirmiers diplômés d'état (IDE) des deux services d'hospitalisation d'onco-hématologie pédiatrique 1 et 2 ainsi que sur le secteur d'hospitalisation de jour sur la période du 28 août au 31 décembre 2019.

Elaboration de la grille de recueil

Une fiche de recueil d'observation des pratiques des IDE en service d'onco-hématologie a été réalisée. Celle-ci comportait sept items : IDE observé, médicament injecté, contrôles à réception, préparation du matériel, purge du perfuseur en cas de poche libérée sans perfuseur, contrôle de l'identité du patient, modalités d'administration, rinçage, gestion des déchets,

remarques et question complémentaire demandant à l'IDE quel dispositif d'administration serait le plus adapté pour cette préparation selon lui. Cette fiche de recueil est présentée en *annexe III*.

Les thèmes de la grille de recueil ont été choisis à l'issue d'une période d'observation de trois demi-journées dans les services d'onco-hématologie pédiatrique. Le but était d'avoir une vision la plus exhaustive possible du circuit des anticancéreux à partir de l'instant où elles quittent la PUI et d'avoir un aperçu des problèmes que les IDE peuvent rencontrer.

Elaboration du questionnaire

Un questionnaire à trois parties a été proposé (disponible en *annexe IV*) :

- une première partie portant sur l'identification de l'IDE ;
- une deuxième composée de huit questions aux thèmes variés ;
- la dernière partie consistant en une expression libre, invitant chaque IDE à faire part de remarques ou noter les questions qu'ils se posent.

Les thèmes du questionnaire ont été choisis grâce à la période d'observation et aux questions fréquemment posées par les IDE aux pharmaciens de l'UCPC.

Présentation du projet aux services concernés

Une première réunion a été réalisée entre l'interne en pharmacie réalisant l'étude, le pharmacien responsable de l'UCPC, le médecin référent et la cadre de santé des services concernés afin de présenter le projet. Une information a ensuite été donnée au chef de service et à la cadre supérieure de santé afin d'obtenir leur accord.

Nature de l'étude

Une enquête des pratiques des infirmiers a été réalisée d'après les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) datant de juin 2005 (Haute Autorité de Santé, 2005). Des référentiels ont été consultés lorsqu'ils existaient, notamment :

- les procédures internes à l'établissement concernant le contrôle des préparations en service, l'administration des médicaments en service de soin, la manipulation des voies veineuses (chambre implantable, cathéter veineux central), l'hygiène du personnel, la gestion des déchets, l'utilisation du perforateur et de l'adaptateur avec dispositif Spiros® ;
- le résumé des caractéristiques du produit et protocoles thérapeutiques concernant le solvant et le perfuseur à utiliser ;
- les BPP (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, 2007b) concernant la purge du perfuseur ;
- la partie 2 « Mettre en œuvre » du guide intitulé « Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments » élaboré par la HAS (Haute Autorité de Santé, 2013b) concernant le contrôle des préparations en service, l'identitovigilance, les modalités d'administration ;

- les recommandations des OMÉDIT « Bonnes pratiques d'utilisation d'une chambre à cathéter implantable » (Omedit Centre, 2014) concernant la vérification du retour veineux, le branchement des médicaments, le rinçage ;
- le décret n°2002-194 du 11 février 2002 relatif aux actes professionnels et à l'exercice de la profession d'infirmier (Journal Officiel de la République Française, 2002).

Recueil des données

La grille de recueil a été complétée en temps réel par l'interne en pharmacie et le questionnaire a été remis à l'IDE pour qu'il le remplisse seul *a posteriori*. Ensuite, tous les résultats ont été saisis dans un tableur Excel™.

2.4 Résultats

2.4.1 Population d'IDE étudiée

Sur les 40 IDE exerçant dans les services étudiés, 24 ont été suivis et 29 ont répondu au questionnaire. Les caractéristiques de population sont présentées dans le *tableau I*.

Tableau I. Caractéristiques de la population d'IDE étudiée

Nombre total d'IDE suivis	24
Nombre d'IDE faisant partie de l'équipe habituelle (n (%))	22 (92%)
Nombre d'IDE faisant partie de l'équipe secours (n (%))	2 (8%)
Ancienneté (en mois) (moyenne ; [min ; max])	100,5 [6 ; 444]
Nombre total d'IDE ayant répondu au questionnaire	29
Nombre d'IDE faisant partie de l'équipe habituelle (n (%))	27 (93%)
Nombre d'IDE faisant partie de l'équipe secours (n (%))	2 (7%)
Ancienneté (en mois) (moyenne ; [min ; max])	105,8 [2 ; 444]

IDE : Infirmier Diplômé d'Etat

2.4.2 Préparations étudiées

L'administration de 50 préparations a été observée : 34 poches sans perfuseur, 8 poches sans perfuseur avec adaptateur filtre et 8 seringues avec prolongateur. Les cytotoxiques observés sont présentés dans le *tableau II*.

Tableau II. Préparations administrées observées lors de l'enquête de pratiques

Cytotoxique	Préparations en poche (n)	Préparations en seringue (n)
Bevacizumab	2	0
Carboplatine	6	0
Cisplatine	1	0
Cyclophosphamide	5	0
Cytarabine	0	2
Dacarbazine	2	0
Dactinomycine	0	1
Etoposide	8	0
Ifosfamide	2	0
Irinotecan	1	2
Methotrexate	3	3
Mitoxantrone	1	0
Pegaspargase	1	0
Vinblastine	2	0
Vincristine	8	0
Total	42	8

2.4.3 Résultats suite à l'observation des pratiques des IDE

2.4.3.1 Contrôles à réception

Lorsque l'observateur était là au moment de l'ouverture de la caisse en provenance de l'UCPC (50% ; n=25/50), la vérification de l'adéquation entre le contenu de la caisse et la fiche de traçabilité accolée sur cette même caisse a été effectuée dans 92% des cas (n=23/25). En revanche, les poches dans leur suremballage ne sont jamais manipulées avec des gants malgré ce que recommande la procédure interne à l'établissement.

L'adéquation entre préparation reçue et prescription médicale a été vérifiée dans 100% des cas (n=50/50). Une différence a été observée dans 20% des cas (n=10/50). Elles consistaient en une différence de volume concernant les seringues avec prolongateur qui étaient prévues à 50 mL sur le plan d'administration mais préparées à 30 mL. Dans ce cas, l'IDE a modifié elle-même à chaque fois (n=10/10) le volume sur le plan d'administration sans en référer au prescripteur. En réalité, sur le plan d'administration ce n'est pas le volume réel de la préparation qui est indiqué mais le volume du dispositif utilisé. Un exemple de plan d'administration est présenté en *figure 16*. Sur cette figure, il est écrit « Seringue 50 mL NaCl 50 mL » alors que le volume de la préparation est en réalité de 48 mL.

Date : [REDACTED] PLAN D'ADMINISTRATION Page : 1 / 2

Homme né le : [REDACTED] N° Id. Patient : [REDACTED] Dossier patient : [REDACTED]	UF : 1321 MED.INF.2 SECT.1 Taille (en cm) : [REDACTED] Poids (en kg) : [REDACTED] Surf. corp. (m ²) : [REDACTED] Créat. (µmol/L) 0,0 Prescrit le [REDACTED] par : [REDACTED]	HE - NBL1-HR/ESIOP TVD Cycle 1 Jour 1 prévu le 11/05/2020
---	---	--

Jour : 1		Date : 11/05/2020									
D.C.I.	Dose Prescrite	Voie	Durée	Heure	Solvant	H. Déb	Visa	H. fin	Visa	Commentaire	
zophren 8 mg inj	8,00 mg	PERF	0h15	10:23							
TOPOTECAN	1,20 mg	PERF	0h30	10:53	Seringue 50 ml NaCl 50 ml						

Jour : 2		Date : 12/05/2020									
D.C.I.	Dose Prescrite	Voie	Durée	Heure	Solvant	H. Déb	Visa	H. fin	Visa	Commentaire	
zophren 8 mg inj	8,00 mg	PERF	0h15	10:23							
TOPOTECAN	1,20 mg	PERF	0h30	10:53	Seringue 50 ml NaCl 50 ml						

Jour : 3		Date : 13/05/2020									
D.C.I.	Dose Prescrite	Voie	Durée	Heure	Solvant	H. Déb	Visa	H. fin	Visa	Commentaire	
zophren 8 mg inj	8,00 mg	PERF	0h15	10:23							
TOPOTECAN	1,20 mg	PERF	0h30	10:53	Seringue 50 ml NaCl 50 ml						

Jour : 4		Date : 14/05/2020									
D.C.I.	Dose Prescrite	Voie	Durée	Heure	Solvant	H. Déb	Visa	H. fin	Visa	Commentaire	
zophren 8 mg inj	8,00 mg	PERF	0h15	10:23							
TOPOTECAN	1,20 mg	PERF	0h30	10:53	Seringue 50 ml NaCl 50 ml						

Jour : 5		Date : 15/05/2020									
D.C.I.	Dose Prescrite	Voie	Durée	Heure	Solvant	H. Déb	Visa	H. fin	Visa	Commentaire	
zophren 8 mg inj	8,00 mg	PERF	0h15	10:23							
TOPOTECAN	1,20 mg	PERF	0h30	10:53	Seringue 50 ml NaCl 50 ml						
VINCISTINE	0,80 mg	PERF	24h00	11:53	Sodium chlorure 0,9% 50 ml polyolefine						
DOXORUBICINE	17,50 mg	PERF	24h00	11:53	Seringue 50 ml Glucose 50 ml						

Jour : 6		Date : 16/05/2020									
D.C.I.	Dose Prescrite	Voie	Durée	Heure	Solvant	H. Déb	Visa	H. fin	Visa	Commentaire	
zophren 8 mg inj	8,00 mg	PERF	0h15	10:23							
VINCISTINE	0,80 mg	PERF	24h00	11:53	Sodium chlorure 0,9% 50 ml polyolefine						
DOXORUBICINE	17,50 mg	PERF	24h00	11:53	Seringue 50 ml Glucose 50 ml						

CHIMIO - Computer Engineering C.H.U. NANCY

Figure 16. Exemple de plan d'administration Chimio™

Un double contrôle a été effectué dans 100% (n=50/50) des cas, à chaque fois tracé grâce à la fiche dédiée pour les secteurs 1 et 2, mais non tracé pour l'hospitalisation de jour jusqu'à la mise en place d'un formulaire informatisé sur DxCare™. Ce double contrôle a toujours été réalisé par un(e) autre IDE.

2.4.3.2 Purge du perfuseur (cas d'une poche fournie sans perfuseur)

Pour les 42 poches administrées, 4 références de perfuseurs ont été utilisées :

- MS 10 (Fresenius Kabi®) adaptée pour les pompes Optima® dans 32% des cas (n=16/50) ;
- VL ST 00 (Fresenius Kabi®) adaptée pour les pompes Volumat Agilia® dans 40% des cas (n=20/50) ;
- perfuseurs « classiques » A64 (Care Fusion®) non adaptables sur pompe dans 8% des cas (n=4/50) ;
- perfuseur avec robinet 3 voies A64-3V60 (Care Fusion®) dans 4% des cas (n=2/50).

Ces perfuseurs étaient adaptés à la molécule administrée dans 95% des cas (n=40/42) : les 2 non-conformités enregistrées correspondaient à des perfusions de dacarbazine devant être réalisées à l'aide d'un perfuseur opaque comme le spécifie son résumé des caractéristiques du produit mais celui fourni par la pharmacie n'est pas adaptable sur pompe, les IDE ont donc préféré utiliser un perfuseur non-opaque adaptable sur pompe.

Une purge du perfuseur a été réalisée dans 76% des cas (n=32/42). Lorsqu'elle n'a pas été réalisée (n=10/42), la raison était que le perfuseur était déjà en place auparavant. Dans ce cas, le perfuseur a été directement branché sur la poche de cytotoxique grâce à l'adaptateur sécurisé. Pour les cas où une purge était nécessaire, le solvant utilisé était du chlorure de sodium à 0,9% ou du glucose à 5% (66% ; n=21/32) en concordance avec le soluté utilisé pour la fabrication de la poche et inscrit sur l'étiquette, soit le cytotoxique lui-même (34% ; n=11/32). Ce dernier point constitue une non-conformité, justifiée par l'IDE par un gain de temps concernant le passage de l'anticancéreux. Un problème lors de la purge a été observé une fois : difficulté de purger le perfuseur à cause de l'adaptateur avec filtre 0,22 µm présent sur la poche d'étoposide. L'apparition de bulles d'air dues à cet adaptateur a d'ailleurs été observée pour deux autres administrations, rendant leur utilisation très problématique.

Un lavage des mains a été réalisé dans 97% des cas (n=31/32) : 6 fois à l'aide d'un savon doux uniquement, 18 fois à l'aide d'une solution hydro-alcoolique uniquement, et 7 fois par les deux manières alors que la procédure recommande la friction hydro-alcoolique. Le matériel de protection utilisé était le suivant : masque (52% ; n=16/31), gants non stériles en nitrile (52% ; n=16/31), surblouse (13% ; n=4/31). La procédure recommande quant à elle l'utilisation de masque et gants en nitrile.

Le perfuseur a été connecté à la poche d'anticancéreux 40 fois dans la chambre du patient et 2 fois sur paillasse en salle de soin. Dans ce dernier cas, la préparation cytotoxique était donc retirée de son emballage garantissant sa stérilité en salle de soins.

2.4.3.3 Préparation du matériel à amener dans la chambre du patient

Le matériel nécessaire a été emmené sur un chariot dans 26% des cas (n=13/50). Dans ce cas, il a été préalablement nettoyé à l'aide d'une solution détergente-désinfectante sauf une fois.

Lorsqu'aucun chariot n'était utilisé, le matériel était soit emmené à la main (46% ; n=23/50) soit disposé dans un plateau en plastique non stérile (28% ; n=14/50).

2.4.3.4 Contrôle de l'identité du patient en chambre

L'identité du patient a été contrôlée en chambre dans 34% des cas (n=17/50) soit par demande de déclinaison de son identité directement au patient ou au parent (26% ; n=13/50), soit par lecture du bracelet d'identification (8% ; n=4/50).

Lorsque l'identité n'a pas été contrôlée (66% ; n=33/50), la raison toujours avancée (100%) était que l'IDE connaissait le patient puisqu'elle était l'IDE référente de l'enfant ce jour. En effet, lors de sa prise de poste, chaque IDE se voit attribuer la responsabilité d'un ou plusieurs enfants pour la journée devenant ainsi leur référente. Elle ne contrôle donc pas l'identité de l'enfant à chaque fois qu'elle rentre dans sa chambre.

2.4.3.5 Modalités d'administration

Le retour veineux sur le dispositif implantable a été vérifié dans 88% des cas (n=44/50). Lorsqu'il ne l'a pas été, les raisons avancées étaient les suivantes : retour sanguin vérifié pour la préparation précédente qui était administrée sur 15 minutes (2% ; n=1/50), vérifié lors des prémédications (4% ; n=2/50), administration par voie périphérique (2% ; n=1/50), et aucune justification n'a été donnée pour 4% des cas (n=2/50).

L'horaire d'administration « théorique » n'est jamais respecté (0% ; n=0/50) car l'horaire est défini par un calcul automatique du logiciel informatique lorsque le médecin prescrit.

Lorsqu'elles sont administrées en secteur d'hospitalisation conventionnelle, les préparations sont toujours branchées sur rampe multi-robinet (100% ; n=37/37). Celle-ci est manipulée avec une compresse imbibée d'antiseptique alcoolique dans 95% des cas (n=35/37) conformément au référentiel. Pour les 2 autres cas, la compresse n'était pas imbibée. Lorsqu'elles sont administrées en secteur d'hospitalisation de jour, les préparations sont branchées soit directement sur le cathéter de la chambre implantable (31% ; n=4/13), soit en périphérie (8% ; n=1/13), soit sur le robinet du perfuseur servant à « l'attente » (61% ; n=8/13).

Un lavage des mains a été réalisé dans 94% des cas (n=47/50) : 3 fois à l'aide d'un savon doux uniquement, 42 fois à l'aide d'une solution hydro-alcoolique uniquement, et 2 fois par les deux manières alors que la procédure recommande la friction hydro-alcoolique. Le matériel de protection utilisé était le suivant : masque chirurgical (96% ; n=48/50), gants non stériles en nitrile (100% ; n=50/50), surblouse (28% ; n=14/50). La surblouse n'était utilisée que lorsque le patient se trouvait en isolement protecteur, conformément aux recommandations.

Le volume compris dans les tubulures séparant la préparation du patient était en moyenne de 35 mL pour une poche et 11 mL pour une seringue.

Une pompe à perfusion ou un pousse-seringue électrique était utilisé dans 88% des cas (n=44/50). Les 6 autres cas correspondaient à l'administration de vinca-alcaloïdes en secteur d'hospitalisation de jour. Le débit était programmé par la roulette de la tubulure car la durée d'administration était d'environ 15 minutes. Lors de l'utilisation d'une pompe ou d'un pousse-seringue, le débit réglé était calculé par l'IDE et contrôlé par un collègue en divisant le volume inscrit sur l'étiquette de la préparation par la durée prévue de la perfusion. La durée d'administration a été modifiée 2 fois par l'IDE, à chaque fois pour l'administration de dacarbazine : 1 heure au lieu de 30 minutes afin de réduire le débit, ceci ayant été préalablement décidé par les médecins puis appliqué systématiquement par les IDE. Si la perfusion n'était pas terminée à l'issue du temps prévu (26% ; n=13/50), 1 préparation (2% ; n=1/50) a été jetée alors qu'elle n'était pas entièrement administrée sans incidence sur le patient (le rinçage de la tubulure ayant été réalisé). Si la préparation n'était pas terminée et pas jetée (24% ; n=12/50), le débit a été modifié pour 1 préparation afin d'éviter un retard (2% ; n=1/50). Pour les autres (22% ; n=11/50), aucune intervention n'a été réalisée, aboutissant à une augmentation du temps de passage et donc à une reprogrammation systématique de la pompe ou du pousse-seringue par l'IDE. La durée a ainsi été augmentée de 5 à 30 minutes à cause du sur-remplissage de la poche et du volume de la tubulure non pris en compte dans le calcul du débit (20% ; n=10/50) et de 30 minutes à cause de la présence de bulles d'air dues à l'adaptateur avec filtre 0,22 µm selon l'IDE (2% ; n=1/50).

2.4.3.6 Rinçage

Conformément à ce qui est recommandé, le rinçage a toujours été effectué (100% ; n=50/50). Le volume utilisé pour les poches était pour 62% des cas (n=31/50) d'environ 20 à 25 mL (correspondant au volume d'un perfuseur). Un volume plus important choisi arbitrairement par l'IDE a été utilisé pour les autres cas : 30 mL (10% ; n=5/50), 35 mL (2% ; n=1/50), 45 mL (2% ; n=1/50) voire 50 mL (8% ; n=4/50).

Celui utilisé pour les seringues était de 3 à 5 mL généralement (8% ; n=4/50) voire 10 mL (2% ; n=1/50). Trois préparations conditionnées en seringue de 50 mL ont cependant été rincées avec des volumes plus importants : 20 mL (4% ; n=2/50) et 25 mL (2% ; n=1/50).

Ce rinçage était en général réalisé avec le solvant utilisé dans la préparation (98% ; n=49/50) sauf dans un cas où l'infirmière a utilisé du chlorure de sodium 0,9% au lieu du Glucose 5% pour le rinçage d'une seringue de méthotrexate car elle n'a pas trouvé d'ampoule de Glucose 5% et ne voulait pas utiliser une poche de 100 mL pour un volume de 5 mL.

Le débit programmé était presque toujours le même que celui utilisé pour la perfusion du cytotoxique (98% ; n=49/50). La seule exception correspondait à une préparation en seringue rincée sans utilisation du pousse-seringue en secteur d'hospitalisation de jour. L'IDE a procédé au rinçage manuellement après avoir branché la seringue de rinçage sur le robinet.

Le matériel de protection utilisé était le suivant : masque chirurgical (86% ; n=43/50), gants non stériles en nitrile (96% ; n=48/50), surblouse (22% ; n=11/50). La surblouse n'était utilisée que lorsque le patient se trouvait en isolement protecteur, conformément aux recommandations. En revanche les gants non stériles n'ont pas toujours été utilisés alors qu'ils sont recommandés dans la procédure.

Pour les préparations en seringue avec prolongateur, le branchement de la seringue de rinçage s'est fait pour moitié comme recommandé au niveau du robinet du prolongateur (50% ; n=4/8) avec (n=1/8) ou sans canule (n=3/8) reliant la seringue au robinet (*figure 17A*) et pour moitié par déconnexion au niveau de l'embase de la seringue (50% ; n=4/8) (*figure 17B*).

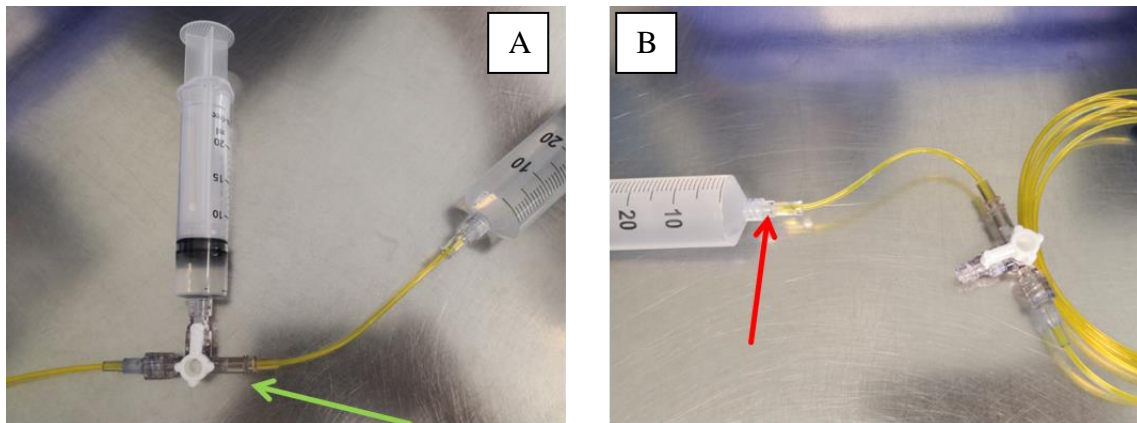


Figure 17. Branchement de la seringue de rinçage sur le robinet du prolongateur [A] et sur le connecteur [B]

Pour les préparations en poches fournies sans perfuseur, la déconnexion sécurisée du perfuseur est faite à chaque fois (100% ; n=42/42) comme recommandé, au niveau de l'adaptateur pour perfuseur avec dispositif Spiros®. Dans ce cas, celui-ci est manipulé avec des compresses imbibées d'antiseptique alcoolique dans 43% des cas (n=18/42). Il y avait donc 57% de non-conformités : utilisation de compresse sans antiseptique alcoolique (2% ; n=1/42) ou absence totale de compresse (55% ; n=23/42).

2.4.3.7 Gestion des déchets

Une fois terminée, la préparation est toujours jetée dans la poubelle jaune DASRI dédiée à cet effet (100% ; n=50/50) soit immédiatement (64% ; n=32/50), soit après la fin de toutes les poches d'une même cure (4% ; n=2/50), soit après la fin du rinçage (32% ; n=16/50). Lorsqu'elle est jetée après la fin du rinçage, la poche est laissée accrochée à la potence (n=12/16) ou sur la table (n=1/16), et la seringue est laissée connectée au pousse-seringue (n=3/16).

2.4.3.8 Pratiques particulières constatées lors de l'évaluation des pratiques

Lors de cette évaluation, certaines pratiques particulières ont été notifiées par l'évaluateur, n'entrant dans aucune des rubriques de la grille de recueil.

Premièrement, avec le changement de marché des poches de solvant dans les services, celles disponibles ne présentent pas d'embout Luer, il est donc nécessaire de connecter un perforateur en plus d'où une manipulation supplémentaire. La seconde remarque réside dans l'absence ou la méconnaissance de la conduite à tenir en cas d'exposition accidentelle à un cytotoxique. Lorsqu'il s'agit d'une seringue avec prolongateur, certains IDE vérifient que celui-ci est bien purgé en l'ouvrant et en appuyant sur le piston au-dessus d'une compresse sur paillasse. Une IDE tient compte d'un sur-remplissage de 10 mL lors du calcul du débit à programmer sur chaque poche mais elle ne tient pas compte du volume du perfuseur. Les IDE du secteur d'hospitalisation de jour indiquent qu'elles enlèvent systématiquement le prolongateur des seringues de L-asparaginase qu'elles pensent être purgé avec du solvant (alors qu'il est purgé avec le produit) pour le remplacer par un autre qu'elles purgent elles-mêmes avec la préparation. En effet, ce produit étant très allergisant, les IDE préfèrent procéder de cette manière afin de pouvoir réagir au plus vite en cas de réaction allergique du patient. Cette préparation est d'ailleurs branchée au plus près de la chambre implantable. Deux IDE des secteurs d'hospitalisation conventionnelle ont formulé la demande d'un tableau récapitulatif avec les principaux effets indésirables de chaque produit associé aux surveillances qu'ils doivent réaliser.

Un seule IDE (4% ; n=1/24) préfère que les préparations soient réalisées en poche car cela serait plus facile à rincer. A l'inverse, 2 IDE (8% ; n=2/24) préféreraient que les préparations soient conditionnées en seringue car il est possible de voir tout de suite le volume exact et le rinçage est plus rapide. Pour les autres (88% ; n=21/24), cela leur est égal mais ils préféreraient que toutes les préparations pour un même enfant soient conditionnées dans le même type de contenant (poche ou seringue).

2.4.4 Réponses au questionnaire des IDE

Concernant les préparations de cytarabine à administrer en continu sur 96 heures, 38% des IDE (n=11/29) ont pensé qu'il serait plus pratique de préparer une seringue unique plutôt que 4 seringues de 24 heures. En revanche, 45% des IDE (n=13/29) étaient sans avis sur la question et 17% des IDE (n=5/29) étaient contre pour des problèmes de sécurité, estimant que le temps de passage est trop long d'où un risque en cas de problème de cathéter notamment d'obstruction.

Concernant la sensibilisation sur les risques dus à la manipulation de cytotoxiques, 69% des IDE (n=20/29) ont dit en avoir bénéficié, mais celle-ci ne semble pas répondre intégralement à leurs besoins et attentes. Par ailleurs, deux IDE s'interrogeaient sur les risques

concernant la manipulation du suremballage des préparations. Sur les 9 IDE ayant dit ne pas en avoir reçu, 7 aimeraient en bénéficier et 2 ont estimé ne pas en avoir besoin.

Concernant la préparation des SVO de cytotoxique, 28% des IDE (n=8/29) ont estimé ne pas être à l'aise. Une IDE a d'ailleurs demandé à quel moment les gants devaient être mis afin de ne pas contaminer l'environnement et ne pas s'exposer soi-même.

D'ailleurs, 66% des IDE (n=19/29) préféreraient que ces SVO soient préparées à la pharmacie car cela représenterait moins de risque pour l'IDE d'un point de vue exposition du personnel soignant (n=12), moins de risque pour le patient d'un point de vue contamination (n=6) et d'erreur car plus de contrôle (n=2), moins de manipulation pour l'IDE (n=6). En revanche, 24% des IDE (n=7/29) n'avaient pas d'avis sur la question et 10% (n=3/29) ont répondu « non ». Pour ces 3 IDE, les raisons avancées étaient les suivantes : pas de problème particulier rencontré avec ce type de préparation (n=2), réactivité impossible de la part de la PUI et délai de mise à disposition (n=1).

A la question « Existe-t-il une préparation pour laquelle vous rencontrez quasi systématiquement un problème ? », 52% des IDE (15/29) ont répondu « oui ». Quatre concernaient les poches de méthotrexate à administrer sur 24 heures car le volume indiqué est différent du volume réel donc le temps de passage est allongé, ceci étant accentué par la connexion d'un perfuseur purgé de solvant. La proposition faite par les IDE était d'établir un protocole ou d'harmoniser les pratiques : compter le volume de la tubulure dans le calcul du débit, ou connaître le volume exact dans la poche et compter le volume de rinçage dans le calcul du débit. Une IDE a demandé à ce que ces préparations soient livrées avec un perfuseur et qu'il soit si possible purgé avec le méthotrexate. Ce problème d'allongement du temps de passage est également relevé d'une manière plus globale pour toutes les préparations en poche par cinq autres IDE. Ceci les oblige à reprogrammer plusieurs fois la pompe pour administrer la totalité de la préparation, engendrant quelques fois un retard de sortie du patient. Six IDE ont indiqué avoir des problèmes avec les préparations munies d'un adaptateur avec filtre 0,22 µm. En effet, comme cela a été vu lors des observations, la purge de la ligne est plus difficile et le filtre peut causer l'apparition de bulles d'air bloquant ainsi la pompe. Deux IDE ont signalé résoudre le problème en retirant le filtre.

Trois IDE ont également rapporté qu'il est difficile d'installer le rinçage des seringues dans le pousse seringue électrique avec le système Luer-Lock, ce qui nécessite d'ajouter une canule.

Sur les 13 IDE (n=13/29) ayant déjà administré une préparation de BLINCYTO® ou QARZIBA® sur plusieurs jours, 3 IDE ont indiqué avoir rincé la tubulure entre deux poches alors qu'il s'agit d'une administration en continu, 9 n'ont pas rincé et 1 ne se souvenait plus. Une seule IDE a rapporté que suite à l'enchaînement des poches sans rinçage, la suivante a dû être changée une heure plus tôt que l'horaire prévu.

Deux IDE s'interrogeaient sur la nécessité ou non de porter des gants lorsqu'elles manipulent le suremballage des préparations.

Diverses interrogations des IDE ont été rapportées dans la section « Expression libre » du questionnaire :

- Faudrait-il stocker les médicaments cytotoxiques *per os* séparément au lieu de les stocker avec les autres médicaments (Exemple : Xaluprine® sirop rangée à côté du Doliprane®) ? Ceci pouvant être à l'origine d'une « banalisation » ;
- De même, faudrait-il stocker les préparations d'anticancéreux dans un emplacement dédié et identifié pour ne pas contaminer le réfrigérateur ? ;
- Comment faut-il se protéger lors de la préparation des SVO de cytotoxique sur paillasse ? ;
- Faut-il préparer les SVO de cytotoxique dans des seringues stériles ?

2.4.5 Mesures proposées

Après observations des anomalies et problèmes rencontrés, diverses mesures ont été proposées aux services de soins. Celles-ci sont résumées dans le *tableau III*.

Tableau III. Anomalies/problèmes constatés et mesures proposées suite à l'enquête de pratiques infirmières

Anomalie/Problème	Mesure proposée
Utilisation de perfuseurs inadaptés pour les molécules très sensibles à la lumière (exemple : dacarbazine)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Mise en dotation de perfuseurs opaques pour pompe ✓ Apposition d'une contre-étiquette sur la préparation lors de chaque dispensation ✓ Modification des protocoles de dacarbazine pour ajout d'un commentaire automatique sur le plan d'administration (n=5)
Défaut des adaptateurs avec filtre 0,22 µm aboutissant à une difficulté de purge et problèmes de saturation et de bulles d'air lors de l'administration (quasi exclusivement utilisé pour les préparations d'étoposide)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Abandon des adaptateurs avec filtre 0,22 µm et mise en dotation de perfuseurs avec filtre en ligne pour pompe ✓ Apposition d'une contre-étiquette sur la préparation lors de chaque dispensation ✓ Modification des protocoles à base d'étoposide pour ajout d'un commentaire automatique sur le plan d'administration et fiche de fabrication sans adaptateur avec filtre 0,22 µm (n=140)
Procédure interne d'administration des anticancéreux incomplète et inadaptée pour les services de soins, non maîtrisée par les IDE	Rédaction d'une procédure d'administration des anticancéreux injectables plus précise en collaboration avec la puéricultrice tutrice et la direction des soins infirmiers
Absence de procédure d'administration des anticancéreux par voie orale, méconnaissance des modalités de préparation	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Rédaction d'une procédure d'administration des anticancéreux oraux en collaboration avec la puéricultrice tutrice et la direction des soins infirmiers ✓ Rappel de l'importance de l'étiquetage
Purge du perfuseur avec la préparation cytotoxique pour pallier au sur-remplissage des poches par l'industriel	Ajout de 20 mL au volume indiqué sur l'étiquette de la préparation en poche (pour intégrer le volume de solvant contenu dans le perfuseur)

Mauvaise utilisation du prolongateur de seringue	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Rappel concernant les modalités de rinçage des prolongateurs de seringue (autres que L-asparaginase) ✓ Nouvelle démonstration en service par intervention du représentant de laboratoire ✓ Détail dans la procédure
Déconnexion du prolongateur de seringue contenant de la L-asparaginase en pensant qu'il est purgé de solvant	Rappel concernant la préparation des seringues de L-asparaginase et particulièrement la purge du prolongateur à la PUI (purge avec L-asparaginase et non solvant)
Méconnaissance de la conduite à tenir en cas d'exposition accidentelle à un anticancéreux	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Rédaction d'un chapitre spécifique dans la procédure d'administration (+ affiche présentée en <i>annexe VII</i>) ✓ Mise à disposition d'un « kit de casse et d'extravasation » représentant les différents cas de figure d'exposition accidentelle
Volonté de sensibilisation aux risques dus à la manipulation des anticancéreux	Prise de contact du pharmacien responsable de l'UCPC avec la Direction de la Formation Continue, afin d'intégrer les besoins des IDE à la formation institutionnelle relative à la manipulation des anticancéreux (risques, précautions, surveillance, stabilité et compatibilité)
Différences de volume/dispositif entre préparation reçue par la PUI et préparation prescrite par le médecin	Standardisation des volumes dans la mesure du possible pour un maximum de préparations : cytarabine (n=173), anthracyclines (n=179), cyclophosphamide (n=208), ifosfamide (n=64), méthotrexate (n=180), étoposide (n=140)
Durée d'administration programmée informatiquement de la dacarbazine dans les protocoles trop courte (modification par l'IDE sur le plan d'administration)	Modification dans les protocoles (n=5)
Différence de méthode de traçabilité du double contrôle avant administration entre services	Généralisation du formulaire informatique de traçabilité et abandon du formulaire papier en service d'hospitalisation conventionnelle
Absence d'emplacement dédié au stockage des anticancéreux dans l'armoire à pharmacie d'où un risque de banalisation	Stockage dans un emplacement dédié
Absence d'emplacement dédié au stockage des anticancéreux dans le réfrigérateur d'où un risque de contamination	Stockage dans un emplacement dédié dans le réfrigérateur
Difficulté face aux préparations nécessitant des modalités d'administration particulières (Qarziba®, Blincyto® par exemple)	Création et dispensation d'une notice d'information pour les produits que les IDE n'ont pas l'habitude de manipuler et qui ont des modalités d'administration particulières

Suite au déploiement d'un système de pneumatique dans l'Hôpital d'Enfants, il a également été proposé aux services d'hospitalisation conventionnelle de leur faire parvenir les préparations par pneumatique lorsque cela est possible. Cela n'a pas été proposé au service d'hospitalisation de jour car la localisation de la rampe de réception ne s'y prête pas.

3 OPTIMISATION DU CIRCUIT VERSANT PHARMACEUTIQUE : REALISATION D'UNE ENQUETE DES PRATIQUES PHARMACEUTIQUES

3.1 Contexte

Les préparations destinées à la pédiatrie font l'objet de spécificités. Il s'agit par exemple des contraintes dues à la restriction de volume soumises à la condition des données de stabilité notamment. D'autre part, les fortes dilutions et les faibles doses de principe actif peuvent aussi influencer sur les performances du contrôle analytique. Mais un excès de spécificités qui, initialement avaient pour objectif de s'adapter au mieux à l'enfant, peut s'avérer contre-productif. En effet, cela complique la gestion au quotidien et peut donc être à l'origine d'erreur.

Dans le cadre de la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse, une cartographie des risques à l'UCPC a déjà été réalisée précédemment à ce travail afin d'identifier les risques en tout point du circuit : de la réception à la dispensation aux services de soins. Ici, il s'agira de cibler principalement les étapes ayant lieu au sein de la PUI et surtout la validation et la fabrication des préparations destinées à la pédiatrie.

3.2 Objectifs

Les objectifs du travail sont d'identifier les problèmes concernant la préparation des anticancéreux injectables et de réduire les exceptions afin d'optimiser et uniformiser le circuit tout en le sécurisant.

3.3 Matériel et méthode

Lieu de l'étude

L'établissement étudié est un hôpital universitaire pédiatrique de 129 lits. L'équipe est constituée de quatre ETP PPH, deux ETP pharmacien et 1 ETP technicien de laboratoire sur la journée.

Critères d'inclusion

Le personnel observé et interrogé était les pharmaciens exerçant à l'UCPC au courant du mois de mai 2020.

Elaboration de la grille de recueil

Une fiche de recueil d'observations des pratiques des pharmaciens de l'UCPC a été élaborée. Celle-ci comportait cinq principaux items : validation, édition de la fiche de fabrication, préparation, contrôle analytique, contrôles organoleptiques / libération. A chaque

item correspondait plusieurs sous-étapes. Les thèmes de la grille de recueil ont été définis d'après les principales étapes du circuit engageant le pharmacien. Le but était d'avoir un aperçu des problèmes que les pharmaciens peuvent rencontrer. Cette grille de recueil est présentée en *annexe V*.

Elaboration du questionnaire

Un questionnaire à destination des pharmaciens de l'UCPC a été rédigé. Celui-ci comportait huit questions à choix multiples et une partie d'expression libre. Chaque question mettait en situation un cas pratique auquel le pharmacien était invité à indiquer sa prise en charge. Ces huit questions correspondent à huit exemples de situations pouvant se présenter lors de la validation pharmaceutiques et identifiées comme étant à risque lors de la cartographie des risques réalisée précédemment, ou pour lesquelles le pharmacien responsable de l'UCPC a pu constater des pratiques différentes selon le pharmacien en poste, voire des non-conformités. Ce questionnaire est présenté en *annexe VI*.

Nature de l'étude

Le travail a consisté en une enquête des pratiques pharmaceutiques à l'UCPC par le biais d'observations durant le mois de mai 2020. En parallèle, l'ensemble des pharmaciens a été interrogé grâce au questionnaire.

Afin de répondre aux différentes interrogations de l'équipe pharmaceutique et de vérifier la conformité des étapes de validation et préparation des anticancéreux, les sources suivantes ont été consultées :

- le RCP des médicaments ;
- le site Stabilis® ;
- les BPP ;
- les données des fabricants et laboratoires ;
- les recommandations des sociétés savantes ;
- la littérature scientifique.

Pour permettre une réduction des particularités au sein du service, chacune d'elle a été étudiée en consultant les mêmes sources.

Recueil des données

La grille de recueil a été complétée en temps réel par le pharmacien responsable de l'UCPC.

Le questionnaire a été remis à chaque pharmacien le même jour, au même moment, afin d'éviter d'éventuelles concertations avant de répondre aux questions. Ceci a permis de s'approcher au plus près d'une situation réelle.

Ensuite, tous les résultats ont été saisis dans un tableur ExcelTM (Microsoft office) version 2019.

3.4 Résultats

3.4.1 Population de pharmaciens étudiée

Quatre pharmaciens exerçant à l'UCPC ont répondu au questionnaire et mais cinq ont été observés dans leur pratique quotidienne. Ces 5 pharmaciens étaient 3 praticiens hospitaliers (PH) et 2 assistants spécialistes. L'ancienneté moyenne était de 10,25 ans [1,5 ; 35,25] avec une médiane à 5 ans.

3.4.2 Résultats suite à l'observation des pratiques des pharmaciens

Au cours de la période étudiée, 41 observations ont été réalisées : 24 concernaient des préparations en poche, 12 concernaient des préparations en seringue destinées à la voie intraveineuse et 5 concernaient des préparations destinées à la voie intrathécale.

Les taux de conformité obtenus au cours des différentes étapes impliquant le pharmacien à l'UCPC sont présentés dans le *tableau IV*.

Tableau IV. Taux de conformité obtenus au cours des différentes étapes impliquant le pharmacien à l'UCPC

Etape	Sous-étape	Taux de conformité % (n)
Validation	Validation selon l'historique du patient	100% (n=41/41)
	Validation de la posologie	100% (n=41/41)
	Validation du volume	100% (n=41/41)
Edition de la fiche de fabrication	Auto-contrôle de la fiche de fabrication	97,6% (n=40/41)
Préparation	Contrôle DCI / spécialité	100% (n=41/41)
	Contrôle perfuseur / prolongateur	100% (n=36/36) ¹
	Contrôle volume	100% (n=41/41)
	Intrathécale : Contrôle solvant	100% (n=5/5)
Contrôle analytique	Contrôle DCI / spécialité	97,2% (n=35/36) ¹
	Contrôle perfuseur / prolongateur	100% (n=36/36) ¹
	Contrôle dosage $\leq \pm 10\%$	87,9% (n=29/33) ²
Contrôles organoleptiques	Contrôle volume	100% (n=41/41)
	Contrôle spécialités	100% (n=41/41)
	Contrôle dispositif	100% (n=41/41)
	Contrôle étiquette et numéro d'ordonnancier	100% (n=41/41)
	Intrathécale : Contrôle solvant	100% (n=5/5)
	Contrôle compte-rendu du contrôle analytique	100% (n=33/33) ²

¹ Les préparations destinées à la voie intrathécale (n=5) ne sont pas concernées.

² Les préparations destinées à la voie intrathécale (n=5) ou à base de produit non dosable (n=3) ne sont pas concernées

Les préparations non conformes à l'issue du contrôle analytique ont concerné :

- 2 préparations de Vinblastine qui ont été refaites en vidant totalement la poche de solvant initialement afin d'obtenir un volume exact de 50 mL, sans sur-remplissage ;
- 1 préparation de Fludarabine qui a été refaite ;
- 1 préparation de Vincristine qui s'est révélée en dehors de la gamme d'identification (quantification possible mais identification impossible) ;
- 1 préparation de Gemcitabine qui a été refaite.

Après avoir été refaites, toutes ces préparations se sont révélées conformes.

Les interventions réalisées par le pharmacien au cours des différentes étapes sont présentées dans le *tableau V*.

Tableau V. Taux d'interventions réalisées par le pharmacien de l'UCPC

Etape	Sous-étape	Taux d'interventions % (n)
Validation	Décalage de la date ou de l'heure	7,3% (n=3/41)
	Modification du volume	34,1% (n=14/41)
	Modification du dispositif	29,3% (n=12/41)
Edition de la fiche de fabrication	Modification manuelle du mode opératoire	17,1% (n=7/41)
	Modification manuelle de la date ou de l'heure	2,4% (n=1/41)
	Modification manuelle du volume et/ou du dispositif	24,4% (n=10/41)
	Nécessité de recours à Excel TM ou Olympe TM	2,4% (n=1/41)

La date et l'heure ont été décalées simplement pour cause de jour férié. Volume et/ou dispositif ont été modifiés pour diverses raisons :

- mode opératoire programmé en seringue alors que la préparation devait être faite en poche au vue des caractéristiques du patient (n=2) ;
- augmentation du volume du produit à ajouter à cause d'un changement de concentration du produit de dépannage suite à la rupture du produit configuré dans le protocole initial (n=2) ;
- ajustement du volume total par habitude de programmation d'un volume fixe (par exemple : retirer 3 mL de solvant d'une poche de 250 mL si ajout de 3 mL de produit cytotoxique) (n=8) ;
- ajustement du volume à cause du faible poids de l'enfant (n=2) ;
- mode opératoire de vinca-alcaloïde modifié pour vider la poche de solvant initialement afin d'avoir un volume exact de 50 mL (n=1). Avant cette modification, de nombreuses préparations de vinca-alcaloïdes revenaient non conformes après dosage lors du contrôle analytique, le but était donc de voir si cela permettait de diminuer les non-conformités ;
- connexion d'un perfuseur avec filtre au lieu d'un adaptateur avec filtre sur une poche d'Etoposide à cause d'un volume trop important risquant de saturer le filtre de l'adaptateur (n=1).

Ces modifications ont été réalisées une fois par impression d'une fiche de fabrication créée sur ExcelTM ou OlympeTM (logiciel créé en interne permettant d'éditer des fiches de fabrication) mais la plupart du temps manuellement après impression du mode opératoire sur ChimioTM (n=12).

3.4.3 Réponses au questionnaire des pharmaciens

En cas de réduction de doses sur une ordonnance en cours, les 4 pharmaciens ont indiqué tracer l'information sur l'ordonnance et dans le dossier patient. Deux des pharmaciens ont précisé imprimer aussi la nouvelle ordonnance.

Lors de la validation d'une ordonnance de chimiothérapies destinées à la voie intrathécale, l'ensemble des pharmaciens ont indiqué sortir systématiquement le dossier de chimiothérapie. Celui-ci était sorti pour vérifier le synopsis du protocole afin de s'assurer de la bonne chronologie et de la nature des injections. En effet, dans certains protocoles, des intrathécales simples de méthotrexate doivent être prescrites en alternance avec des intrathécales triples associant méthotrexate, cytarabine et corticoïdes.

Pour la fabrication d'une préparation de Mylotarg® destinée au service d'oncohématologie secteur 2, les 4 pharmaciens ont indiqué utiliser le même dispositif, à savoir un adaptateur avec filtre 0,22 µm.

Pour la fabrication d'une préparation de cyclophosphamide à 1600 mg nécessitant de prélever 80 mL de produit pur dans un protocole paramétré pour une dilution en poche de 100 mL de NaCl 0,9%, les réponses étaient différentes selon les pharmaciens. Deux pharmaciens ont indiqué qu'ils intervenaient pour modifier le dispositif et le volume en préparant dans 250 mL sans prévenir le service de soins. Un autre pharmacien a dit qu'il effectuait aussi cette modification mais en prévenant le service de soins. Le dernier pharmacien, lui a nuancé ses propos en indiquant laisser en poche de 250 mL le plus souvent mais de modifier pour 100 mL en cas d'enfant en bas âge pour restreindre le volume. Il n'avait néanmoins aucun consensus lui permettant de déterminer à partir de quel poids ou quel âge il tranchait entre les deux volumes.

Pour la fabrication d'une préparation de cytarabine à 1400 mg nécessitant de prélever 1,4 mL de produit pur dans un protocole paramétré pour une dilution en poche de 250 mL de Glucose 5%, les réponses étaient également différentes selon les pharmaciens. Deux pharmaciens ont indiqué qu'ils intervenaient pour modifier le dispositif et le volume en préparant dans une seringue qsp 30 mL sans prévenir le service. Un autre pharmacien a dit qu'il effectuait aussi cette modification mais en prévenant le service de soins. Le dernier pharmacien, lui, a préféré choisir un volume de 48 mL en prévenant le service de soins. L'ensemble des pharmaciens ont ajouté que cela dépendait de l'âge et du poids de l'enfant.

Lors de la validation d'une ordonnance de vincristine ou vinblastine hebdomadaire pour un enfant de plus de 10 kg, les réponses ont aussi différé. Les deux pharmaciens assistants ont indiqué éditer la fiche de fabrication telle quelle (à partir d'une poche de 50 mL de NaCl 0,9%) mais modifier le mode opératoire pour préparer à partir d'une poche vide si la première préparation était jugée non conforme au contrôle analytique. Un des PH a également indiqué cette réponse mais en précisant qu'il pouvait aussi modifier d'emblée le mode opératoire pour préparer à partir d'une poche vide si la posologie est faible. Le dernier PH, lui, a indiqué modifier d'emblée le mode opératoire pour préparer à partir d'une poche vide.

Sur les 3 pharmaciens ayant déjà validé une ordonnance de dinutuximab, aucun n'a révélé être réellement à l'aise avec ses modalités de préparation.

Trois pharmaciens ont confié avoir déjà rencontré systématiquement au moins un problème avec une préparation ou un protocole. Le premier consistait en un problème de chronologie du Rituximab dans le protocole « InterB NHL » avec un Rituximab à J0. Le deuxième problème impliquait les fiches de fabrication d'irinotécan pour le neuroblastome puisque celles-ci sont paramétrées en poche alors que la préparation est habituellement conditionnée en seringue, obligeant le pharmacien à modifier à la main sur le protocole et les étiquettes. Un problème similaire concernait certains protocoles utilisant des vinca-alcaloïdes pour lesquels le dispositif d'administration décrit dans le mode opératoire était une seringue alors que nous préparons en poche, obligeant là aussi le pharmacien à modifier à la main sur le protocole et les étiquettes. Enfin, le dernier problème relaté était celui des préparations d'étoposide utilisant un adaptateur avec filtre 0,22 µm dont nous avons déjà parlé dans la partie précédente.

La partie « Expression libre » a permis de lister plusieurs remarques ou problèmes. Voici cette liste :

- Faut-il rincer la tubulure de perfusion entre deux poches de Blincyto® ou Qarziba® ?
- Serait-il intéressant de préparer un mélange ifosfamide/Mesna en poche ?
- Peut-on revoir le conditionnement des préparations de faible volume de dactinomycine ?
- Doit-on préparer les seringues de Depo-Medrol® ou peut-on tout switcher pour de l'hydrocortisone ?
- Peut-on préparer toutes les seringues pour intrathécale pures ?
- Faut-il créer un protocole pour le rinçage du dispositif Ommaya® (voie intraventriculaire) ?
- Comment sécuriser l'administration sous-cutanée à domicile ?
- Lorsque le pharmacien intervient sur le dispositif d'administration et/ou sur le volume, cela a pour conséquence que la préparation ne correspond plus au plan de soins dont disposent les IDE
- Pour un essai clinique, le volume à utiliser est parfois noté en texte libre
- Retrait du volume équivalent au volume injecté "inutile", peut-on s'en affranchir ?

- Les préparations de vinca-alcaloïdes sont souvent révélées non conformes au contrôle analytique lorsqu'elles sont "hors gamme" ou à cause du sur-remplissage de la poche, doit-on les fabriquer systématiquement à partir d'une poche vide ?
- Nous sommes souvent tentés de réduire le volume du dispositif d'administration au maximum, mais par exemple pour les préparations de Cyclophosphamide ou Cisplatine en poche cela se révèle souvent inutile puisque les enfants bénéficient d'une hyperhydratation
- Beaucoup de fiches de fabrication pour les préparations destinées à la voie intrathécale sont éditées à partir d'Olympe™ car le protocole de Chimio™ n'a pas de dispositif médical programmé.

3.4.4 Mesures proposées

Après observations des anomalies et problèmes rencontrées, des recherches ont été réalisées et diverses mesures ont été proposées. Celles-ci sont résumées dans le *tableau VI*.

Tableau VI. Anomalies/problèmes constatés et mesures proposées suite à l'enquête de pratiques pharmaceutiques

Anomalie/Problème	Mesure proposée
Observations de préparation hors gamme lors du contrôle analytique des préparations de vinca-alcaloïdes	Préparation de nouvelles gammes étalons pour le contrôle analytique des préparations de vinca-alcaloïdes par le technicien référent du laboratoire de contrôle
Observations de non-conformités lors du contrôle analytique des préparations de vinca-alcaloïdes	Modification des protocoles de vinca-alcaloïdes afin de fabriquer les préparations en partant d'une poche vide et aboutir à un volume final strictement égal à 50 mL (n=352)
Manque d'une seringue de rinçage dans les protocoles impliquant des préparations destinées à la voie intraveineuse et nécessité de les éditer manuellement sur Excel TM	Ajout d'une seringue de rinçage dans les protocoles impliquant des préparations destinées à la voie intraveineuse (n=6)
Disparités dans les volumes choisis par les pharmaciens lors de la validation pharmaceutique	Standardisation des volumes dans la mesure du possible pour un maximum de préparations : cytarabine (n=173), anthracyclines (n=179), cyclophosphamide (n=208), ifosfamide (n=64), méthotrexate (n=180), étoposide (n=140)
Appel des IDE pour incompréhension face à la différence de volume constatée entre la préparation reçue par l'IDE et celle prescrite par le médecin apparaissant sur le plan d'administration	Harmonisation des pratiques : si une modification est apportée concernant le volume, prévenir systématiquement le service de soins
Identification d'un mode opératoire mal paramétré	Prévenir le pharmacien responsable de l'UCPC pour modification du protocole
Certains protocoles Chimio TM de préparations de méthotrexate destinées à la voie intrathécale n'ont pas de dispositif médical programmé d'où nécessité de les éditer à partir d'Olympe TM	Vérification des protocoles à base de méthotrexate destinés à la voie intrathécale pour contrôles des dispositifs médicaux utilisés (n=94)
Posologie importante d'étoposide d'où un risque de saturation des adaptateurs avec filtre 0,22 µm	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Abandon des adaptateurs avec filtre 0,22 µm et adaptation d'un perfuseur avec filtre en ligne ✓ Modification des protocoles à base d'étoposide en conséquence (n=140)
Préparations de dactinomycine de faible volume conditionnées en seringue opaque de 50 mL	Seringues opaques de 30 mL non commercialisées donc préparation qsp 20 mL en seringues de 30 mL emballées dans de l'aluminium et contrôle analytique par FIA

4 CREATION D'OUTILS ET DEFINITION DU DESIGN EN VUE D'ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES EN PRESENCE DE L'ENFANT ET DE LA FAMILLE A L'INSTAURATION D'UN TRAITEMENT ANTICANCEREUX ORAL

4.1 Contexte

Les deux précédents chapitres se sont intéressés à l'optimisation et à la sécurisation du circuit des anticancéreux au sein de l'Hôpital d'Enfants. Afin d'avoir une démarche la plus complète possible, la dernière partie de ce travail s'attaquera à la sécurisation du circuit des anticancéreux administrés par voie orale à domicile.

Dans le plan cancer 2014-2019, la sécurisation de l'utilisation des anticancéreux oraux constitue une des activités à promouvoir dans le cadre de l'objectif 3 « Accompagner les évolutions technologiques et thérapeutiques » (Institut National du Cancer, 2015). En effet, les traitements anticancéreux oraux sont en plein essor notamment les thérapies ciblées : à ce jour 95 anticancéreux oraux disposent d'une AMM (Vidal). Ces médicaments présentent comme principal avantage d'améliorer la qualité de vie du malade grâce à la suppression des contraintes et des risques liés à la perfusion mais aussi à la facilité d'adaptation aux activités journalières en limitant le nombre de déplacement à l'hôpital. En revanche, cela peut poser des problèmes quant au suivi et à la gestion des effets indésirables, d'autant plus qu'ils sont parfois considérés à tort comme moins toxiques que les anticancéreux intraveineux et le risque d'observance est réel. Cette mauvaise observance est à l'origine d'une perte de chance pour les malades due à un échec thérapeutique. C'est pourquoi, afin de garantir l'efficacité et la sécurité d'un tel traitement, le plan cancer 2014-2019 encourage à la mise en place d'une articulation entre les professionnels de santé de ville et d'hôpital pour informer et impliquer le patient dans sa prise en charge (Institut National du Cancer, 2015).

Plusieurs facteurs peuvent influencer sur l'observance comme par exemple l'accès au médicament, l'éducation thérapeutique ainsi que la fréquence du suivi (Morgan, Mulneh, Deal *et al.*, 2017). L'étude de Mulneh *et al* identifie trois principaux motifs de non-observance : incompréhension concernant le moment de prise vis-à-vis du repas, interruption de traitement sans en informer le médecin et difficulté à comprendre les informations de la notice du médicament (Mulneh, Deal, Alexander *et al.*, 2016). De plus, l'accompagnement lors de l'instauration d'un tel traitement est une réelle demande du patient comme l'a indiqué une enquête de l'INCa conduite auprès des associations de patients (Association Française des Malades du Myélome Multiple, 2014). Une intervention multidisciplinaire paraît donc importante lors de l'instauration d'un traitement par anticancéreux oral. Le pharmacien a un rôle clé dans la limitation du risque iatrogène en œuvrant pour la prévention et la détection des interactions médicamenteuses, et en faisant la promotion du bon usage. Il permet également d'optimiser la gestion du traitement à domicile en transmettant une information personnalisée aux patients comme le montrent Lamy *et al* (Lamy, Rey, Franchon *et al.*, 2010). Simons *et al* montrent eux un meilleur taux d'observance chez les patients recevant une information écrite et orale sur leur traitement par un pharmacien, avec un allongement significatif de la durée sous

traitement comparativement au groupe témoin (83 % *versus* 48 %, $p = 0,019$) (Simons, Ringsdorf, Braun *et al.*, 2011).

Au CHRU de Nancy, un programme intitulé « Suivi Thérapies Orales » est déjà mis en place en service d'Hématologie et de Neurologie adultes. Celui-ci fait intervenir le médecin, le pharmacien et une IPA. Le pharmacien réalise alors un entretien avec le patient lors de l'instauration d'un nouvel anticancéreux oral afin d'expliquer les points clés de son traitement. L'IPA réalise en plus *a posteriori* un suivi téléphonique sur plusieurs mois afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance du médicament chez le patient. Le pharmacien reste évidemment mobilisable en cas de question relative au médicament à distance du primo-entretien.

4.2 Objectif

L'objectif de ce travail a été de créer des outils et de définir un circuit afin de mettre en place des entretiens pharmaceutiques lors de l'instauration d'un traitement anticancéreux par voie orale pour les enfants, à l'image de ce qui est fait actuellement pour les adultes en hématologie et en neurologie dans notre établissement.

4.3 Matériel et méthode

Critères d'inclusion

Les pathologies ciblées étaient les suivantes : leucémies aiguës lymphoblastiques, fibromatose desmoïde, histiocytose langerhansienne, néphroblastomes, neuroblastomes, médulloblastomes, gliomes, sarcomes et rhabdomyosarcomes.

Les protocoles éligibles étaient ceux les plus couramment utilisés et comprenant au moins un anticancéreux oral.

Principe

Le travail s'est organisé en deux phases. La première phase était celle de la création des livrets thérapeutiques et autres documents nécessaires à l'entretien pharmaceutique. La seconde phase consistait à la détermination du déroulement de l'entretien pharmaceutique.

Choix des documents à créer

Plusieurs documents ont été nécessaires : livrets thérapeutiques, questionnaire de satisfaction à destination du patient et sa famille et enfin lettre de liaison à destination du pharmacien d'officine.

Elaboration de livrets thérapeutiques à remettre au patient et/ou à la famille

Pour réaliser les livrets thérapeutiques, les principaux protocoles d'anticancéreux actuellement prescrits selon les recommandations en vigueur (Haute Autorité de Santé, recommandations des sociétés savantes de pédiatrie, essais thérapeutiques en cours) ont été consultés. Les livrets devaient inclure des fiches médicaments concernant les anticancéreux oraux et les médicaments supports administrés *per os* (anti-émétiques, anti-infectieux...). Pour chaque protocole et lorsque c'était possible, la mise à disposition de deux versions a été choisie : une avec les formes solides des médicaments et une avec les formes buvables ou à dissoudre. Les livrets devaient être rédigés dans un langage simple, compréhensible avec illustrations en suivant les recommandations de la HAS « Elaboration d'un document écrit d'information à l'intention des patients et des usagers du système de santé » (Haute Autorité de Santé, 2008).

Les sources utilisées pour rédiger les livrets thérapeutiques étaient les suivantes :

- les protocoles thérapeutiques ;
- le livret d'information sur la chimiothérapie orale du Centre de Coordination Régional d'Hématologie du Limousin (Réseau d'Hématologie du Limousin, 2010) ;
- l'affiche de promotion de l'observance créée par l'Omédit Centre (Omedit Centre, 2012)
- les résumés des caractéristiques des produits ;
- les fiches médicaments créées par les OMÉDIT (Omedit Bretagne, 2020);
- les fiches médicaments créées par la SFPO (Société Française de Pharmacie Oncologique, s.d.) ;

Rédaction d'une lettre de liaison à destination du pharmacien d'officine

Afin de formaliser le lien ville-hôpital, la création d'une lettre de liaison à destination du pharmacien d'officine du patient s'avérait indispensable. Cette lettre avait pour objectif d'indiquer qu'un traitement anticancéreux par voie orale a été instauré et précisant lequel, qu'un entretien a été réalisé par un pharmacien. L'autre objectif de cette lettre était de fournir les coordonnées et horaires des principaux référents en cas de question : PUI (secrétariat, rétrocessions, interne de garde, pharmaciens participants) et service d'onco-hématologie pédiatrique (secrétariat, service d'hospitalisation de jour, secteur 1 et 2, médecins participants). Elle s'est inspirée de celle actuellement remise aux patients d'hématologie adultes.

Evaluation de la satisfaction

Afin d'évaluer la satisfaction des patients et leur famille, un questionnaire de satisfaction devait également être créé en vue d'être remis au(x) responsable(s) légal(aux) de l'enfant ou à l'enfant lui-même lorsqu'il est possible pour lui de répondre. Ce questionnaire pourra être remis aux IDE du service qui le feront parvenir à la PUI par courrier interne grâce à l'enveloppe fournie au patient lors de l'entretien.

Détermination du déroulement de l'entretien pharmaceutique

La définition du design des entretiens s'est inspirée de celui utilisé lors des entretiens adultes en hématologie et en neurologie, en s'adaptant aux contraintes des services d'onco-hématologie pédiatrique.

4.4 Résultats

4.4.1 Rédaction des livrets

Quarante-deux livrets ont été rédigés pour neuf pathologies. La liste est présentée dans le *tableau VII*. Ils utilisaient 12 anticancéreux et 7 médicaments supports. L'intégralité des livrets ont été validés par un binôme médecin / pharmacien.

Tableau VII. Liste des livrets thérapeutiques créés

Pathologie	Protocole	Médicaments
Hématologie		
Leucémie aiguë lymphoblastique	CAALL-F01	Cotrimoxazole, Corticoïdes, Mercaptopurine, Thioguanine, Méthotrexate
	FRALLE	Cotrimoxazole, Corticoïdes, Mercaptopurine, Thioguanine, Méthotrexate
	INTREALL	Corticoïdes, Folate de Calcium, Mercaptopurine, Thioguanine, Méthotrexate
Tumeurs cérébrales		
Gliomes	Cyclophosphamide	Cotrimoxazole, Cyclophosphamide
	Dasatinib	Dasatinib
	Temozolomide	Temozolomide
Autres tumeurs solides		
Fibromatose desmoïde	Pazopanib	Cotrimoxazole, Pazopanib
	Vinorelbine/Methotrexate	Cotrimoxazole, Vinorelbine, Méthotrexate
Histiocytose langerhansienne	HL2010	Corticoïdes, Cotrimoxazole, Mercaptopurine
	Vémurafénib	Vémurafénib
Médulloblastome	Chimiothérapie métronomique	Cotrimoxazole, Cyclophosphamide, Etoposide, Celecoxib, Fenofibrate
	PNET HR+5	Ondansétron, Cotrimoxazole, Temozolomide
Neuroblastome	HR-NBL1.7	Cotrimoxazole, Isotrétinoïne
	Cyclophosphamide/Etoposide	Cotrimoxazole, Cyclophosphamide, Etoposide
	Etoposide seul	Cotrimoxazole, Etoposide
	Temozolomide seul	Cotrimoxazole, Temozolomide
	Temozolomide/Etoposide	Cotrimoxazole, Temozolomide, Etoposide
Ostéosarcome	Cyclophosphamide/Rapamycine (OUTC'S)	Cotrimoxazole, Cyclophosphamide, Sirolimus
Rhabdomyosarcome	RMS 2005	Cotrimoxazole, Cyclophosphamide
	VIT 0910	Cotrimoxazole, Temozolomide
Sarcome	TEMIRI	Cotrimoxazole, Temozolomide
	VCC (CombinaiR3)	Cotrimoxazole, Pantoprazole, Celecoxib, Cyclophosphamide

Le format choisi était le format A5. Les couleurs dominantes utilisées pour les livrets étaient variables en fonction de la pathologie :

- vert pour la fibromatose desmoïde ;
- orange pour l'histiocytose ;
- violet pour les tumeurs du système nerveux ;
- rose pour les leucémies aiguës lymphoblastiques ;
- bleu pour les sarcomes et rhabdomyosarcome.

Chaque livret était composé d'une page de titre, d'un sommaire, de huit parties et d'une quatrième de couverture. Les huit parties étaient les suivantes :

- présentation du livret ;
- principes de la chimiothérapie orale ;
- précautions générales ;
- principaux effets indésirables généraux ;
- fiches médicaments (modalités de prise, conduite à tenir en cas d'oubli et de vomissements, modalités de conservation, modalités de dispensation ville/hôpital, principaux effets indésirables potentiels propre au médicament, possibilité ou non de préparation de doses à l'avance) ;
- modalités d'administration (manipulation, conservation, administration, conduite à tenir en cas de renversement ou casse, gestion des déchets) ;
- modalités de préparation des doses selon la galénique du médicament ;
- plan de prise.

Il était possible à tout moment de remanier le livret pour l'adapter au traitement reçu en cas de modification d'un protocole.

La première page de ce livret était la page de titre. Elle indiquait notamment la nature du livret, le nom de la pathologie, le nom du protocole, s'il s'agissait de médicaments à avaler sous forme solide ou bien buvable/à dissoudre, le logo du CHRU et la date d'élaboration du livret. Un exemple de première page est présenté en *figure 18*.



Figure 18. Exemple de première de couverture d'un livret (ici "Rhabdomyosarcome - RMS2005 - Formes solides")

Dans le sommaire, les parties concernant les fiches des différents médicaments étaient en gras afin d'attirer l'œil du lecteur. Cela permettait ainsi de voir d'un seul coup d'œil les différents médicaments *per os* du protocole. Un exemple de sommaire est présenté en *figure 19*.

Fibromatose desmoïde — Protocole Pazopanib	
SOMMAIRE	
Pourquoi ce livret ?	2
La chimiothérapie orale	3
Précautions générales	5
Principaux effets indésirables généraux	6
Cotrimoxazole BACTRIM®	7
Pazopanib	9
Comment administrer les médicaments ?	12
Préparation des doses à partir d'une solution/suspension buvable	13
Plan de prise des médicaments par voie orale	15
Notes	16

Figure 19. Exemple de sommaire d'un livret (ici "Fibromatose desmoïde - Pazopanib - Formes buvables ou à dissoudre")

La partie de présentation du livret intitulée « Pourquoi ce livret ? » présentait son intérêt et insiste sur le fait qu'il ne concerne que les médicaments administrés par voie orale. Cette partie indiquait également très clairement les numéros de téléphone à appeler en cas de question relative à un médicament ou en cas de problème médical, et ce, à tout moment. Le contenu de cette partie est présenté en *figure 20*.

Gliomes malins — Protocole EDX métronomique

POURQUOI CE LIVRET ?

Ce livret vient en complément des documents que le médecin vous a confiés. Il a pour but de vous aider à gérer votre traitement ou celui de votre enfant qui doit être pris par voie orale. Il peut également fournir des éléments concernant les éventuels effets indésirables et leur gestion au quotidien.

Vous êtes associé aux décisions vous concernant ou concernant votre enfant tout au long de votre parcours de soins.

En cas de question relative à un médicament, vous pouvez contacter la pharmacie :

La semaine en journée : **03.83.15.44.10**
La semaine en soirée et le week-end (si urgence) : **03.83.15.78.20**

En cas de problème médical, n'hésitez pas à contacter votre médecin :

La semaine en journée : **03.83.15.47.34**
La semaine en soirée et le week-end (si urgence) : **03.83.15.46.29**
03.83.15.46.31

Ici, seront présentés uniquement les médicaments devant être pris par voie orale.

Les autres médicaments (qui bien souvent sont administrés à l'hôpital) et leurs effets indésirables vous ont été présentés par votre médecin et celui-ci vous a remis des documents s'y référant.

2

Figure 20. Exemple de la partie "Pourquoi ce livret ?" d'un livret (ici "Gliomes malins -EDX métronomique - Formes buvables ou à dissoudre")

La partie concernant les principes de la chimiothérapie orale présentait ses avantages, ses contraintes et son efficacité. Elle insistait également sur la nécessité d'une bonne observance. Le contenu de cette partie est présenté en *figure 21*.

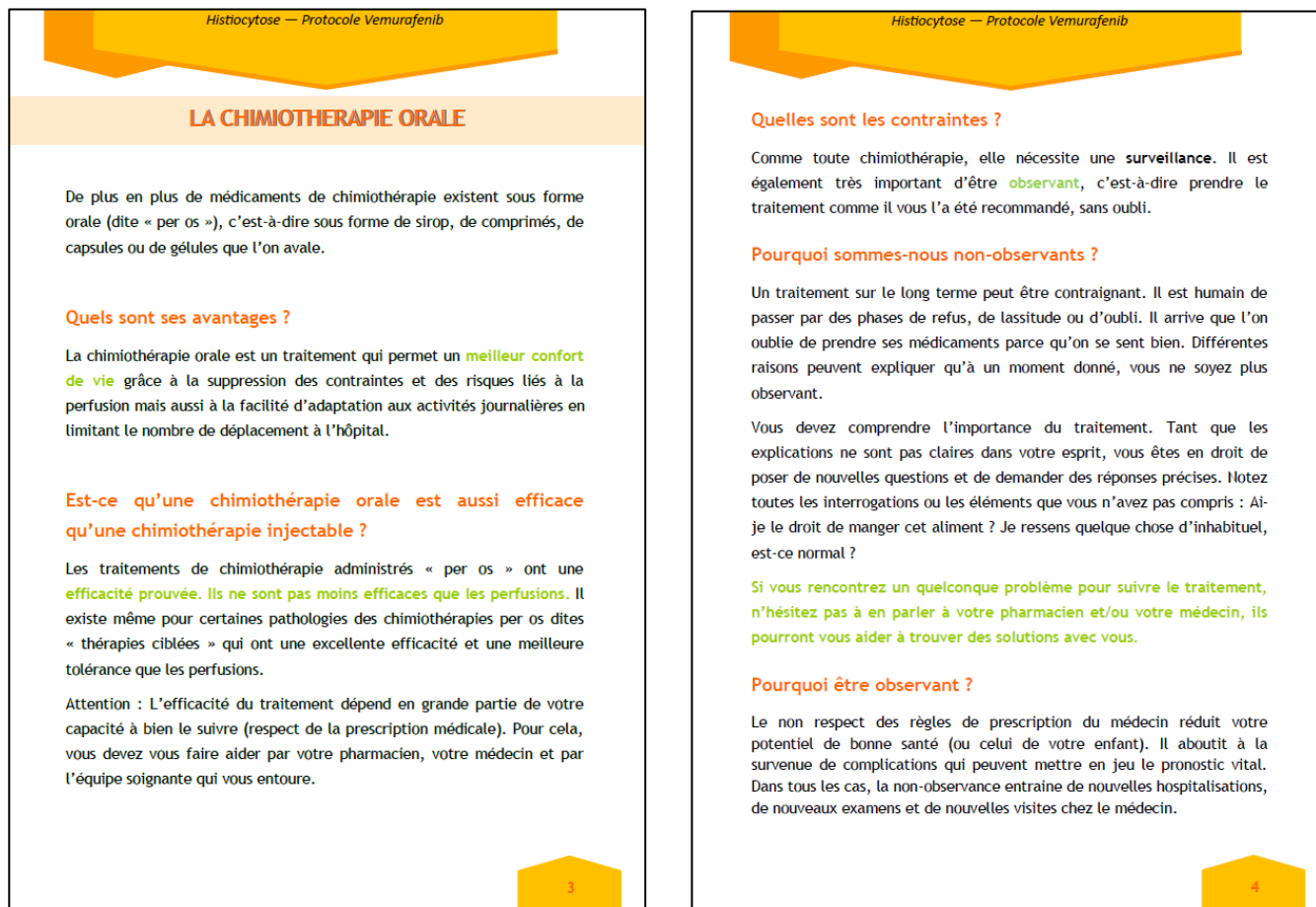


Figure 21. Exemple de la partie "La chimiothérapie orale" d'un livret (ici "Histiocytose langerhansienne - Vémurafénib - Formes solides")

Le chapitre « Précautions générales » attirait d’abord l’attention du lecteur sur la possibilité d’interaction avec d’autres médicaments ou plantes et donc sur les dangers de l’automédication. D’autre part, il rappelait de bien notifier la prise d’un traitement si un vaccin doit être administré et de ne pas couper/broyer un comprimé ou ouvrir une gélule sans avis d’un pharmacien. Il présentait également un encadré avec les principaux signes d’alerte devant faire contacter immédiatement le médecin. Enfin, il était indiqué de ne jamais arrêter ou modifier son traitement sans avis médical. Le contenu de cette partie est présenté en *figure 22*.


Leucémie aiguë lymphoblastique – Protocole CAALL-F

PRÉCAUTIONS GÉNÉRALES

Ces médicaments peuvent interagir avec d’autres médicaments, plantes ou tisanes. **Pensez à préciser à votre médecin ou à votre pharmacien, les médicaments, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance)** que vous donnez ou que vous souhaitez donner à votre enfant.

Si vous devez vous faire vacciner ou vacciner votre enfant pendant le traitement, informez le médecin de la prise de ces médicaments.

Ne pas couper/broyer des comprimés ou ouvrir des gélules sans avoir demandé l’avis d’un pharmacien.



Contactez rapidement le médecin en cas de :

- ◆ Signes infectieux (fièvre, toux, frissons...)
- ◆ Apparition de selles noires, de saignements de nez et crachats comportant du sang.
- ◆ Essoufflement anormal, toux, difficultés à respirer
- ◆ Démangeaisons, douleurs abdominales, coloration foncée des urines.

N’arrêtez jamais le traitement ou ne modifiez jamais le rythme d’administration sans avis du médecin prescripteur.

5

Figure 22. Exemple de la partie "Précautions générales" d'un livret (ici "Leucémie aiguë lymphoblastique - CAALL-F - Formes solides")

Comme son nom l'indique, la partie « Principaux effets indésirables généraux » présentait les effets secondaires non-spécifiques les plus fréquents. Il s'agissait notamment de signes d'infection, troubles digestifs (nausées, vomissements, perte d'appétit, diarrhées, constipation), fatigue, saignements ou hématomes, réactions cutanées. Ces effets étaient présentés sous forme de tableau avec des conseils de prévention et la conduite à tenir en cas de survenue. Le contenu de cette partie est présenté en *figure 23*.

Médulloblastome — Protocole EDX/Etoposide/Celebrex/Fenofibrate		
PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES GÉNÉRAUX		
Effet indésirable	Prévention	Conduite à tenir
Signes d'infection : fièvre, frissons, douleurs dans la bouche, maux de gorge, problèmes urinaires	Limitez, si possible, les contacts avec les personnes ayant une infection contagieuse. Lavez-vous souvent les mains. Désinfectez soigneusement toute plaie.	En cas de fièvre supérieure à 38°C, appelez le service pour avoir un avis médical sur la conduite à tenir.
Vomissements, nausées, perte d'appétit	Mangez lentement et faites plusieurs petits repas légers. Evitez les aliments gras, frits et épicés. Buvez plutôt entre les repas.	Prenez les médicaments prescrits contre les nausées et vomissements en respectant les doses. Prévenez votre médecin dès les premiers signes persistants.
Fatigue, faiblesse, essoufflement	Il est normal d'être fatigué au cours du traitement. Veillez à avoir une bonne hygiène de vie (manger et boire sainement). Respectez des temps de repos dans la journée, mais essayez de conserver une activité même modérée.	En cas de fatigue persistante inhabituelle, informez votre médecin.
Diarrhées	Si c'est un effet qui arrive souvent : évitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool.	Buvez beaucoup d'eau et privilégiez les féculents (riz, pâtes...), les carottes cuites et les bananes. Prévenez votre médecin.
Constipation	Buvez régulièrement de l'eau. Pratiquez quelques exercices légers.	Buvez beaucoup d'eau. Privilégiez une alimentation riche en fibres : légumes verts, fruits et fruits secs. Contactez votre médecin.
Saignements ou hématomes inattendus	Evitez les chocs et soyez vigilants lors de vos déplacements.	En cas de saignement ou d'hématomes importants et inattendus, consultez votre médecin.
Eruptions cutanées, démangeaisons	Utilisez de préférence un savon doux et un agent hydratant. Evitez les expositions prolongées au soleil.	En cas de symptômes persistants, prévenez le médecin.

Figure 23. Exemple de la partie "Principaux effets indésirables généraux" d'un livret (ici "Médulloblastome - EDX/Etoposide/Celebrex/Fenofibrate - Formes solides")

La partie comprenant les fiches médicaments reprenait les éléments suivants pour chaque produit :

- objectif du médicament (anti-cancéreux, anti-infectieux, anti-émétique, anti-inflammatoire etc)
- modalités de prise (nombre de prise par jour et/ou par cycle, moment de prise dans la journée et par rapport au repas, possibilité d'écrasement du comprimé ou ouverture de la gélule) ;
- conduite à tenir en cas d'oubli ;
- conduite à tenir en cas de vomissements ;
- modalités de conservation du médicament (température, date de péremption après ouverture, hors de portée des enfants, à l'abri de l'humidité et éventuellement de la lumière) ;
- modalités de dispensation (prescripteur autorisé, disponibilité en officine ou en PUI) ;
- principaux effets indésirables potentiels spécifiques au produit (avec conseils de prévention et/ou conduite à tenir en cas de survenue) ;
- possibilité ou non de préparation de doses à l'avance lorsqu'il s'agit d'une forme buvable ou à dissoudre (avec modalités de conservation de ces doses le cas échéant et méthode).

Une fiche était établie pour chaque produit et chacune était illustrée par une photo du médicament. Des images illustraient également chaque sous-partie de la fiche. Un exemple de fiche médicament est présenté en *figure 24*.

Ostéosarcome — Protocole EDX Rapamycine

ANTICANCÉREUX

CYCLOPHOSPHAMIDE ENDOXAN®



Quand prendre le médicament ?
 La dose doit être prise **le matin, en dehors des repas** et toujours à heure fixe chaque jour du cycle. Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau sans les couper ni les écraser.

Que faire en cas d'oubli ?
 En cas d'oubli d'une prise, **ne prenez/donnez pas la dose manquée**. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, le lendemain (sans doubler la dose). Notez-le dans le carnet de suivi et informez-en le médecin.

Que faire en cas de vomissements ?
 Si un vomissement survient **ne pas reprendre/redonner le médicament** mais attendre la prise suivante.


Comment conserver le médicament ?
 Le médicament se conserve à **température ambiante < 25°C** hors de portée des enfants, à l'abri de l'humidité.

Comment me procurer ce médicament ?
 Ce médicament doit être prescrit par un **médecin hospitalier spécialiste en oncologie**. Il est disponible **dans les pharmacies de ville**.

9

Ostéosarcome — Protocole EDX Rapamycine

CYCLOPHOSPHAMIDE ENDOXAN®



Quels sont les effets indésirables spécifiques ?

Effet indésirable	Prévention	Conduite à tenir
Cystite hémorragique, rétention hydrique	Veillez à boire beaucoup, de préférence de l'eau plutôt alcaline (type Vichy-St Yorre). Le médecin peut également prescrire de l'Uromitexan® pour les fortes doses de cyclophosphamide.	Prévenez immédiatement le médecin.

Une **perte de cheveux** peut survenir pendant le traitement, n'hésitez pas à en parler avec votre médecin. Utilisez une brosse molle et du shampoing doux. Cette perte de cheveux est réversible à l'arrêt du traitement.

10


Figure 24. Exemple de fiche médicament d'un livret (ici "Ostéosarcome - EDX Rapamycine - Formes solides")

La partie concernant les modalités d'administration rappelait les précautions à prendre lors de la manipulation d'un anticancéreux et la nécessité de conserver les produits hors de portée des enfants. Elle donnait également quelques conseils pour l'administration à un enfant. Mais surtout, elle indiquait la conduite à tenir si le médicament venait à souiller une surface et rappelle les consignes pour la gestion des déchets. Le contenu de cette partie est présenté en figure 25.

Fibromatose desmoïde — Protocole Vinorelbine/MTX

COMMENT ADMINISTRER LES MÉDICAMENTS ?

Que vous manipulez des comprimés, des gélules ou une solution buvable, quelques précautions générales sont à prendre.




Précautions lors de la manipulation d'une chimiothérapie

- ◆ En cas de grossesse, laisser une autre personne manipuler les médicaments
- ◆ **Mettre un masque et des gants**
- ◆ Éloigner les jeunes enfants
- ◆ Fermer les fenêtres (pour éviter tout courant d'air risquant de disperser la poudre)
- ◆ Toujours utiliser le même récipient et le réserver à cet usage uniquement

Conservation

Conserver les médicaments à l'abri de la lumière, de la chaleur et de l'humidité et toujours **hors de la portée des enfants**.


Administration



- ◆ Mettre l'enfant dans une position agréable
- ◆ Administrer la totalité du médicament
- ◆ Privilégier la prise des médicaments à heures régulières

En cas de renversement du médicament

- ◆ **Mettre des gants** s'il s'agit d'une chimiothérapie
- ◆ Humidifier la poudre ou éponger le liquide
- ◆ Rincer la surface souillée avec un peu d'eau puis éponger
- ◆ Jeter le tout dans une poubelle



Pensez à ramener en pharmacie les seringues, blisters et flacons vides ou périmés ou que vous n'utiliserez pas. Ne jetez rien dans la poubelle domestique.

13

Figure 25. Exemple de la partie "Comment administrer les médicaments ?" d'un livret (ici "Fibromatose desmoïde - Vinorelbine/Methotrexate - Formes solides")

Concernant la partie sur les modalités de préparation des doses selon la galénique du médicament, plusieurs cas de figure étaient traités :

- préparation des doses à partir des gélules ;
- préparation des doses à partir d'une solution/suspension buvable ;
- préparation des doses à partir des comprimés à dissoudre ;
- cas particuliers :
 - o préparation des doses à partir des comprimés de Dasatinib pour en préparer une solution ;
 - o préparation des doses à partir d'une solution/suspension buvable de Rapamune®

Cette partie a été rédigée conformément au RCP de chaque médicament, complété par d'éventuelles informations émanant du laboratoire fabricant ou des protocoles thérapeutiques nationaux. Le contenu de cette partie est présenté en *figures 26 à 29*.

Leucémie aiguë lymphoblastique — Protocole CAALL-F

PRÉPARATION DES DOSES À PARTIR DES GÉLULES OU DES COMPRIMÉS À DISSOUDRE

Exemple : Thioguanine, Prednisolone, Methotrexate

- 1 Se laver les mains et bien les sécher puis mettre des gants et un masque s'il s'agit d'une chimiothérapie.
- 2 En cas de gélules, ouvrir les gélules en séparant les deux opercules.
En cas de comprimé à broyer, il est préférable d'utiliser un écrase-comprimé (en vente en pharmacie). Si celui-ci est utilisé pour écraser un anticancéreux, ne l'utilisez que pour cet effet.
- 3 Mettre le comprimé à dissoudre ou la poudre de la gélule ou du comprimé broyé dans un **petit volume d'eau** et la dissoudre. Ne pas dissoudre dans un biberon/verre complet de lait ou d'eau.
- 4 Prélever le mélange poudre/eau dans :
 - Une cuillère
 - Une seringue destinée à la voie orale
 - Un biberon spécial pour l'administration des médicaments
 - Une sucette pour médicament
- 5 Administrer le médicament puis boire ou faire boire un peu d'eau à l'enfant.
- 6 Nettoyer l'écrase-comprimé à l'eau en gardant les gants. Ne pas utiliser d'éponge. Essuyer à l'aide d'un essuie-tout et laisser sécher à l'air libre sur un essuie-tout.
- 7 Jeter les gants et se laver les mains.

19

Figure 26. Exemple de la partie "Préparation des doses à partir des gélules ou des comprimés à dissoudre" d'un livret (ici "Leucémie aiguë lymphoblastique - CAALL-F - Formes buvables ou à dissoudre")

PRÉPARATION DES DOSES À PARTIR D'UNE SOLUTION/SUSPENSION BUVABLE

Exemple : Cotrimoxazole BACTRIM®

- 1 Se laver les mains et bien les sécher.
- 2 Agitez vigoureusement le flacon pendant au moins 30 secondes pour vous assurer que le médicament est bien mélangé.
- 3 Retirez le couvercle du flacon et poussez l'adaptateur fermement dans le haut du flacon. L'adaptateur doit ensuite être laissé en place pour le prélèvement des futures doses.
- 4 Poussez l'extrémité de la seringue de dosage à travers le trou de l'adaptateur.
- 5 Retournez le flacon. Tirez le piston de la seringue vers le bas, de façon à ce que le médicament soit aspiré du flacon dans la seringue. Tirez sur le piston jusqu'au point de l'échelle de graduation correspondant à la dose prescrite.
- 6 Remettez le flacon à l'endroit et retirez avec précaution la seringue de l'adaptateur, en le tenant par le corps de la seringue et non par le piston.
- 7 Lors de l'administration, dirigez la seringue contre l'intérieur de la joue puis boire ou faire boire à l'enfant un peu d'eau.
- 8 Lavez la seringue à l'eau chaude «savonneuse» et rincez bien plusieurs fois pour vous assurer que l'intérieur de la seringue est propre. Laissez sécher complètement la seringue avant de la réutiliser. Conservez la seringue dans un endroit propre avec le médicament.

Si le flacon est fourni avec une cuillère-mesure et que la prescription du médecin est rédigée dans cette unité (exemple : 1 cuillère-mesure par jour), utiliser cette cuillère et passer les étapes 3 à 7.



Figure 27. Exemple de la partie "Préparation des doses à partir d'une solution/suspension buvable" d'un livret (ici "Médulloblastome - PNET HR - Formes buvables ou à dissoudre")

PRÉPARATION DES DOSES À PARTIR D'UNE SOLUTION/SUSPENSION BUVABLE DE RAPAMUNE

1

Se laver les mains et bien les sécher puis mettre des gants et un masque.

2

Agitez vigoureusement le flacon pendant au moins 30 secondes pour vous assurer que le médicament est bien mélangé.

3

Retirez le couvercle du flacon et poussez l'adaptateur fermement dans le haut du flacon. L'adaptateur doit ensuite être laissé en place pour le prélèvement des futures doses.



4

Poussez l'extrémité de la seringue à travers le trou de l'adaptateur.

5

Retournez le flacon. Tirez le piston de la seringue vers le bas, de façon à ce que le médicament soit aspiré du flacon dans la seringue. Tirez sur le piston jusqu'au point de l'échelle de graduation correspondant à la dose prescrite.

6

Remettez le flacon à l'endroit et retirez avec précaution la seringue de l'adaptateur, en le tenant par le corps de la seringue et non par le piston.

7

Videz la quantité la seringue dans un récipient en verre ou en plastique uniquement, contenant au moins 60 ml d'eau ou de jus d'orange.

8

Agitez vigoureusement et boire immédiatement. Remplissez de nouveau le récipient avec un volume supplémentaire (au moins 120 ml) d'eau ou de jus d'orange, agitez vigoureusement et donnez-le à boire immédiatement.

9








Lavez la seringue à l'eau chaude «savonneuse» et rincez bien plusieurs fois pour vous assurer que l'intérieur de la seringue est propre. Laissez sécher complètement la seringue avant de la réutiliser. Conservez la seringue dans un endroit propre avec le médicament.

10

Jetez les gants et se laver les mains.





Figure 28. Exemple de la partie "Préparation des doses à partir d'une solution/suspension buvable de Rapamune" d'un livret (ici "Ostéosarcome - EDX Rapamycine - Formes buvables ou à dissoudre")

PRÉPARATION DES DOSES À PARTIR DES COMPRIMÉS DE DASATINIB

-  1 Se laver les mains puis mettre des gants et un masque.
-  2 Sortir du jus d'orange 100% pur jus ou du jus de pomme 100% pur jus (sans conservateur) du réfrigérateur. Mesurer 30 mL dans un récipient.
-  3 Ajouter la dose appropriée de comprimé **INTACT** et laisser reposer.
-  4 Après 5 minutes, remuer le contenu pendant environ 3 secondes, en prenant soin de ne rien renverser, puis laisser reposer.
-  5 Au bout de 10 minutes, remuer à nouveau le contenu du récipient à boire.
-  6 Après 5 minutes supplémentaires, remuer une dernière fois.
-  7 La préparation est alors prête à être consommée. Le temps entre la fin des 20 minutes totales et l'ingestion doit être minimisé car la suspension peut avoir un goût plus amer si elle est laissée au repos.

13

PRÉPARATION DES DOSES À PARTIR DES COMPRIMÉS DE DASATINIB

-  8 Si la dose prescrite est inférieure à la dose que vous venez de préparer, prélever le nombre de millilitre nécessaire grâce à une seringue destinée à la voie orale puis administrer le médicament.
-  9 Laver la seringue à l'eau chaude «savonneuse» et rincer bien plusieurs fois pour vous assurer que l'intérieur de la seringue est propre. Laissez sécher complètement la seringue avant de la réutiliser. Conservez la seringue dans un endroit propre avec le médicament.
-  10 Si la dose prescrite est exactement celle contenue dans un comprimé, rincez le contenant avec 15 mL de jus pour vous assurer que la dose complète a été prise.
-  11 Jeter les gants et se laver les mains.

14

Figure 29. Exemple de la partie "Préparation des doses à partir d'une solution/suspension buvable de Rapamune" d'un livret (ici "Gliomes malins - Dasatinib - Formes buvables ou à dissoudre")

Un plan de prise de tous les médicaments pris par voie orale était ensuite proposé. Il était complété durant l'entretien avec le patient et/ou sa famille. Il était l'occasion de refaire le point sur les différents traitements pris par le patient. Ce plan de prise est présenté en *figure 30*. Si par exemple une règle de trois était nécessaire pour calculer la dose à administrer, le calcul était fait en présence des parents et la quantité finale à prélever était précisée clairement sur le plan de prise. Cela avait pour but d'éviter les erreurs de calcul à domicile.

Sarcome — Protocole TEMIRI

PLAN DE PRISE DES MÉDICAMENTS PAR VOIE ORALE

Certains médicaments doivent être administrés par voie orale au domicile, ce plan de prise a pour objectif de vous aider à savoir quand administrer quel médicament.

Médicament	Matin				Midi				Après-midi			Soir			Coucher	
	7h	8h	9h	10h	11h	12h	13h	14h	15h	16h	17h	18h	19h	20h	21h	22h

12

Figure 30. Exemple de la partie "Plan de prise des médicaments par voie orale" d'un livret (ici "Sarcome - TEMIRI - Formes solides")

Une dernière partie libre intitulée « Notes » était éventuellement insérée dans le livret. Elle pouvait servir à écrire les réponses aux potentielles interrogations du patient et/ou de sa famille durant l'entretien. Elle est présentée en *figure 31*.

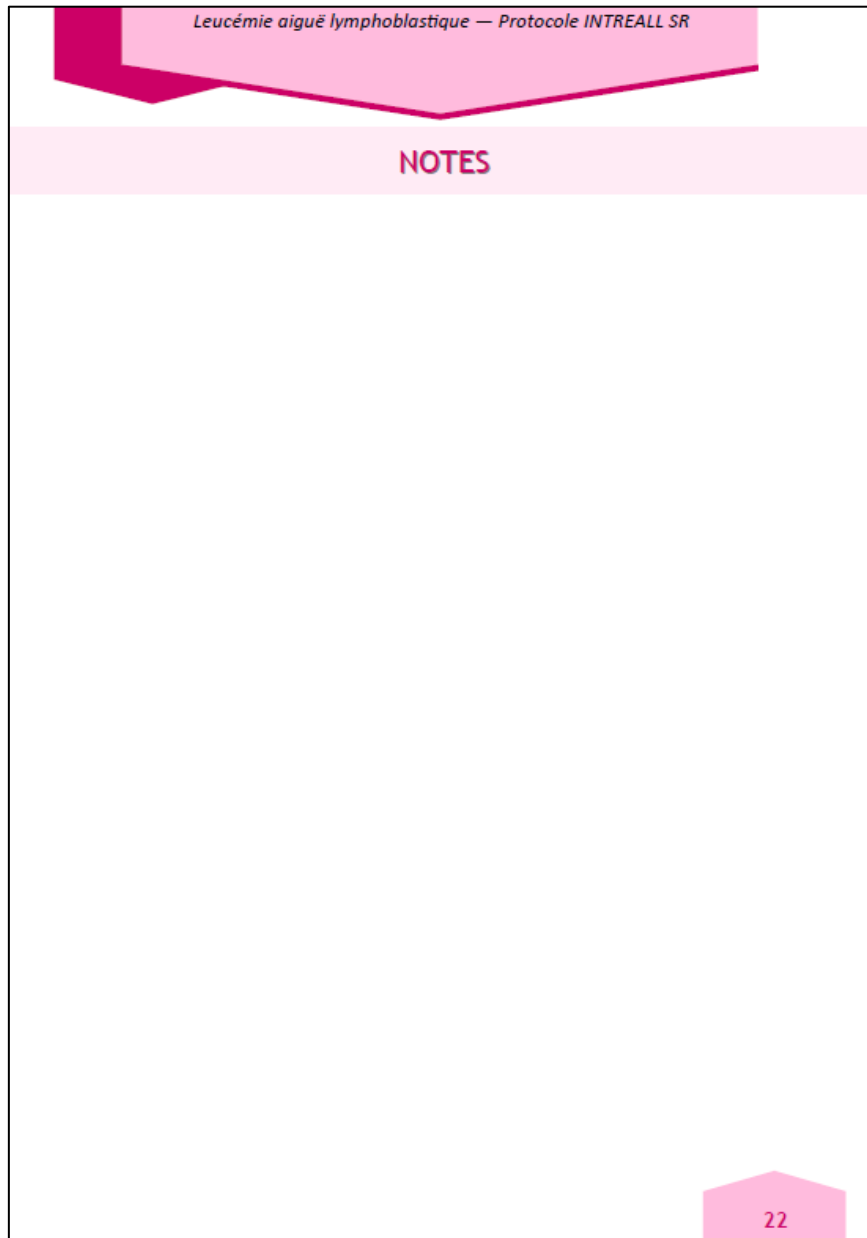


Figure 31. Exemple de la partie "Notes" d'un livret (ici "Leucémie aiguë lymphoblastique - INTREALL SR - Formes solides")

Enfin, la dernière page de chaque livret indiquait le nom du rédacteur, son statut professionnel et la structure dont il dépendait mais également les remerciements pour la contribution à la réalisation de cet outil (nom et statut professionnel). Cette quatrième de couverture est présentée en *figure 32*.

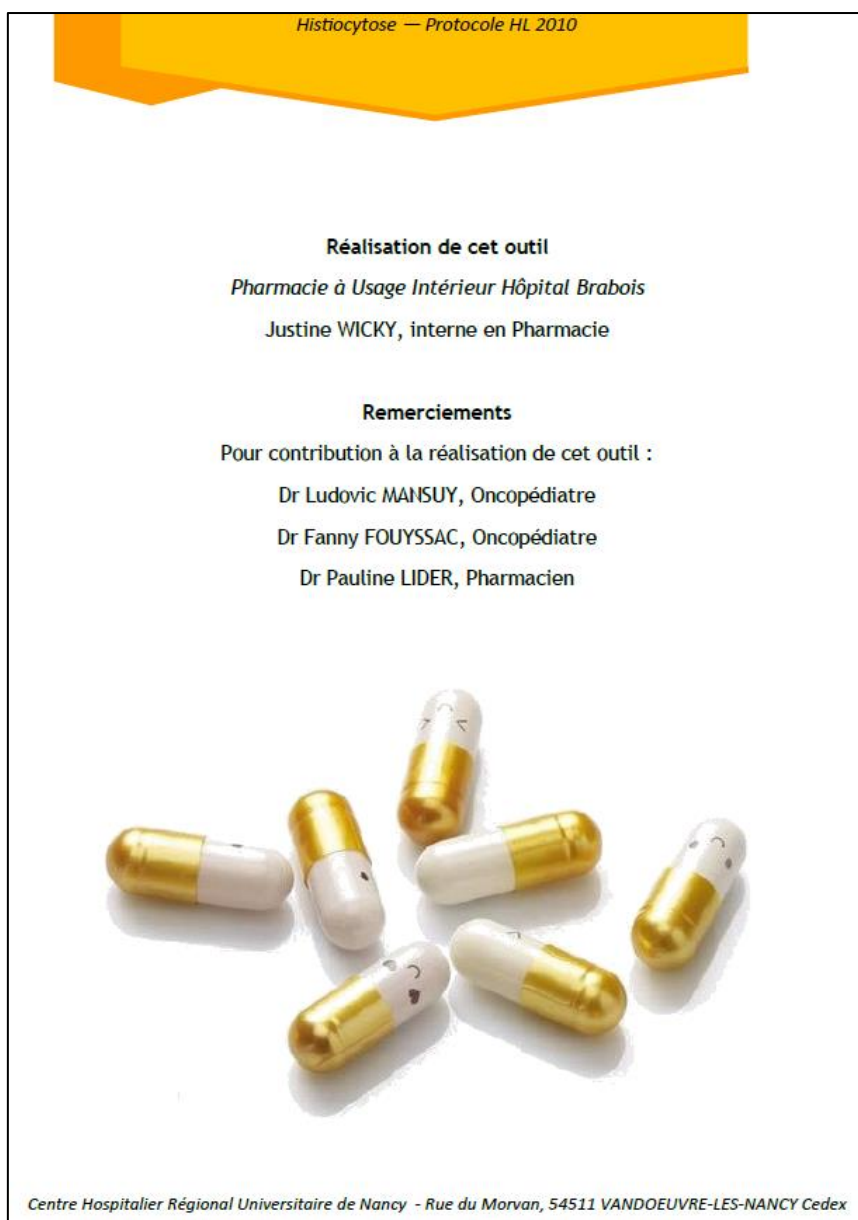


Figure 32. Exemple de quatrième de couverture d'un livret (ici "Histiocytose langerhansienne - HL 2010 - Formes solides")

4.4.2 Lettre de liaison à destination du pharmacien d'officine

A la fin de chaque entretien, une lettre de liaison à destination du pharmacien d'officine sera remise au responsable légal de l'enfant. Une copie du livret remis au patient sera également jointe à ce courrier avec le plan de prise des médicaments. Cette lettre sera signée par le pharmacien responsable et remise au patient ou à son représentant légal même si le traitement sera dispensé par la PUI et non en officine. Elle est présentée sur la *figure 33*.


	CENTRE HOSPITALIER REGIONAL UNIVERSITAIRE POLE DES SPECIALITES MEDICALES ONCO-HEMATOLOGIE PEDIATRIQUE
Coordonnées utiles de la Pharmacie à Usage Intérieur : ► Secrétariat Tél : 03 83 15 44 10 Fax : 03 83 15 35 27 Horaires : Lun-Ven 8h30-17h00	Nancy, le
► Rétrocessions Tél : 03 83 15 44 65 Horaires : Lun-Ven 8h30-17h00	Courrier d'information destiné aux pharmaciens
► Interne de garde Tél : 03 83 15 78 20	Chère consoeur, cher confrère,
► Pharmaciens participants Pr Béatrice DEMORE Dr Pauline LIDER Dr Sophie MENETRE Mlle Justine WICKY (interne)	Vous suivez actuellement l'enfant traité(e) par
Coordonnées utiles Service d'onco-hématologie pédiatrique ► Secrétariat médical général Tél : 03 83 15 33 50 Horaires : Lun-Ven 8h00-17h00	Au C.H.R.U. de Nancy, les patients et leur(s) responsable(s) légal(aux) sous chimiothérapie orale sont reçus en Hôpital de Jour d'onco-hématologie dans le cadre de consultations pluridisciplinaires : les patients rencontrent leur médecin oncopédiatre, une infirmière, un interne en médecine et enfin un pharmacien, qui leur fournissent les informations relatives à leur pathologie, leur prise en charge et leur traitement.
► Hospitalisation de jour onco-hématologie pédiatrique (en journée la semaine) Tél secrétariat : 03 83 15 47 34 Tél médecin : 03 83 15 45 34	Afin que l'ensemble des professionnels de santé participant à la prise en charge, dont vous faites partie, ait une information coordonnée, nous vous adressons le(s) document(s) ci-joint :
► Hospitalisation secteur 1 (en soirée et week-end/férié) Tél : 03 83 15 46 31	<input type="checkbox"/> Livret conseil du protocole
► Hospitalisation secteur 2 (en soirée et week-end/férié) Tél : 03 83 15 46 29	<input type="checkbox"/> Plan de prise élaboré avec le patient et/ou son(ses) responsable(s) légal(aux)
► Médecins participants Pr Pascal CHASTAGNER Dr Audrey CONTET Dr Fanny FOUYSSAC Dr Marie Amélys LE ROUZIC Dr Ludovic MANSUY Dr Aurélie PHULPIN Dr Cécile POCHON Dr Julie VALDUGA	Vous trouverez également nos coordonnées si vous souhaitez nous contacter pour de plus amples informations. Veuillez recevoir, Madame, Monsieur, l'expression de nos respectueuses salutations.
	Dr P. Lider Pharmacien hospitalier
	<small>CHRU de NANCY - Hôpital Brabois adultes - Rue du Morvan - 54511 VANDŒUVRE-LES-NANCY CEDEX Téléphone : 33 (0)3 83 85 85 85</small>

Figure 33. Lettre de liaison à destination du pharmacien d'officine

4.4.3 Questionnaire de satisfaction

Un questionnaire de satisfaction a également été créé dans le but d'être remis au patient ou son(ses) représentant(s) légal(aux) à la fin de l'entretien. Celui-ci est présenté sur la *figure 34*.

Durée estimée : 5-10 minutes

Accueil

	0 Insatisfait	1	2	3	4	5 Très satisfait
Amabilité et politesse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Disponibilité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ecoute	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Respect de la confidentialité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Coordination entre les professionnels (médecin, pharmacien)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Temps

	0 Insatisfait	1	2	3	4	5 Très satisfait
Temps d'attente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Durée de l'entretien pharmaceutique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Temps accordé pour répondre à vos questions	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Qualité de l'information

	0 Insatisfait	1	2	3	4	5 Très satisfait
Clarté/facilité de lecture/design du livret d'information sur le(s) médicament(s)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Exhaustivité des informations contenues dans le livret d'information sur le(s) médicament(s)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Clarté des informations transmises oralement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Exhaustivité des informations sur la manière de se procurer le traitement (ville/hôpital, informations sur le délai de commande...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intérêt du plan de prise médicamenteuse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Confiance dans les informations données	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Impression globale

	0 Insatisfait	1	2	3	4	5 Très satisfait
Bénéfice apporté par l'entretien pharmaceutique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Implication du patient et sa famille dans les décisions (plan de prise...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Accompagnement du patient et sa famille	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Points forts

Qu'avez-vous particulièrement apprécié dans ces entretiens pharmaceutiques ?

Perspectives d'amélioration

Avez-vous une idée de comment nous pourrions améliorer les entretiens et les supports d'informations ? (informations à ajouter sur le livret conseil, manière de procéder...)

Oui Non

Si oui :

Note globale

	0 Insatisfait	1	2	3	4	5 Très satisfait
Note globale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Figure 34. Questionnaire de satisfaction patient/famille à propos des entretiens pharmaceutique

4.4.4 Détermination du déroulement de l'entretien pharmaceutique

Il a été déterminé que la population concernée sera les patients de moins de 18 ans admis en consultation pour instauration d'un traitement comprenant au moins un anticancéreux oral dans le cadre des pathologies ciblées.

Chaque entretien sera programmé à l'avance. Ainsi, le professionnel réalisant l'entretien sera informé la semaine précédant l'entretien. Il pourra s'agir d'un interne en pharmacie formé à la réalisation d'un entretien pharmaceutique ou d'un pharmacien. Le médecin préviendra l'intervenant par mail ou par téléphone en indiquant l'identité du patient, la pathologie, le traitement initié et les éventuels traitements déjà en cours.

Après réception du mail ou appel du médecin référent, l'intervenant prendra connaissance du dossier et recherchera tout élément permettant d'identifier les besoins du patient et/ou de la famille. Il procédera également à une recherche d'interactions médicamenteuses et contre-indications avec les informations qui lui auront été fournies. Les principales sources pouvant être consultées pour l'analyse des interactions médicamenteuses sont les RCP des médicaments (avec Vidal Hoptimal, Thériaque), les fiches médicaments de la SFPO à destination des professionnels de santé, le module « Drug Interactions Checker » (Drugs.com, 2020), le module « Interaction Checker » (Université de Liverpool, 2020), le module « DDI-Predictor » (Faculté de Pharmacie de Lyon, 2019), le module Hedrine disponible depuis le site Thériaque.

Si plusieurs médicaments sont amenés à être administrés avec un plan séquentiel, un plan de prise médicamenteuse personnalisé sera élaboré en précisant les jours calendaires. Un exemple est présenté en *figure 35*.

Plan de prise *Prénom *

	Date	Dectacyl	Purinethol	Methotrexate
J 1	lundi 9 mars 2020	X	X	
J 2	mardi 10 mars 2020	X	X	
J 3	mercredi 11 mars 2020	X	X	
J 4	jeudi 12 mars 2020	X	X	
J 5	vendredi 13 mars 2020	X	X	
J 6	samedi 14 mars 2020		X	
J 7	dimanche 15 mars 2020		X	
J 8	lundi 16 mars 2020		X	X
J 9	mardi 17 mars 2020		X	
J 10	mercredi 18 mars 2020		X	
J 11	jeudi 19 mars 2020		X	
J 12	vendredi 20 mars 2020		X	
J 13	samedi 21 mars 2020		X	
J 14	dimanche 22 mars 2020		X	
J 15	lundi 23 mars 2020		X	X
J 16	mardi 24 mars 2020		X	
J 17	mercredi 25 mars 2020		X	
J 18	jeudi 26 mars 2020		X	
J 19	vendredi 27 mars 2020		X	
J 20	samedi 28 mars 2020		X	
J 21	dimanche 29 mars 2020		X	
J 22	lundi 30 mars 2020			X
J 23	mardi 31 mars 2020			
J 24	mercredi 1 avril 2020			
J 25	jeudi 2 avril 2020			
J 26	vendredi 3 avril 2020			
J 27	samedi 4 avril 2020			
J 28	dimanche 5 avril 2020			
J 29	lundi 6 avril 2020	X	X	
J 30	mardi 7 avril 2020	X	X	
J 31	mercredi 8 avril 2020	X	X	
J 32	jeudi 9 avril 2020	X	X	
J 33	vendredi 10 avril 2020	X	X	
J 34	samedi 11 avril 2020		X	
J 35	dimanche 12 avril 2020		X	
J 36	lundi 13 avril 2020		X	X
J 37	mardi 14 avril 2020		X	
J 38	mercredi 15 avril 2020		X	
J 39	jeudi 16 avril 2020		X	
J 40	vendredi 17 avril 2020		X	
J 41	samedi 18 avril 2020		X	
J 42	dimanche 19 avril 2020		X	
J 43	lundi 20 avril 2020		X	X
J 44	mardi 21 avril 2020		X	
J 45	mercredi 22 avril 2020		X	
J 46	jeudi 23 avril 2020		X	
J 47	vendredi 24 avril 2020		X	
J 48	samedi 25 avril 2020		X	
J 49	dimanche 26 avril 2020		X	
J 50	lundi 27 avril 2020			X
J 51	mardi 28 avril 2020			
J 52	mercredi 29 avril 2020			
J 53	jeudi 30 avril 2020			
J 54	vendredi 1 mai 2020			
J 55	samedi 2 mai 2020			
J 56	dimanche 3 mai 2020			
J 57	lundi 4 mai 2020	X	X	
J 58	mardi 5 mai 2020	X	X	
J 59	mercredi 6 mai 2020	X	X	
J 60	jeudi 7 mai 2020	X	X	
J 61	vendredi 8 mai 2020	X	X	
J 62	samedi 9 mai 2020		X	
J 63	dimanche 10 mai 2020		X	
J 64	lundi 11 mai 2020		X	X
J 65	mardi 12 mai 2020		X	
J 66	mercredi 13 mai 2020		X	
J 67	jeudi 14 mai 2020		X	
J 68	vendredi 15 mai 2020		X	
J 69	samedi 16 mai 2020		X	
J 70	dimanche 17 mai 2020		X	
J 71	lundi 18 mai 2020		X	X
J 72	mardi 19 mai 2020		X	
J 73	mercredi 20 mai 2020		X	
J 74	jeudi 21 mai 2020		X	
J 75	vendredi 22 mai 2020		X	
J 76	samedi 23 mai 2020		X	
J 77	dimanche 24 mai 2020		X	
J 78	lundi 25 mai 2020			X

Figure 35. Plan de prise séquentiel personnalisé

Les entretiens seront réalisés dans le secteur d'hospitalisation de jour, au rez-de-chaussée de l'Hôpital d'Enfants du CHRU de Nancy. Les patients devront tous être accompagnés de leur responsable légal.

Le déroulement retenu pour les entretiens qui seront menés est le suivant :

- présentation de l'intervenant ;
- présentation des objectifs de l'entretien et du livret ;
- présentation du livret ;
- explications concernant le(s) médicament(s) en suivant la trame du livret ;
- démonstration de prélèvement d'une dose à l'aide d'une seringue pour voie orale le cas échéant ;
- vérification des ordonnances et du traitement en cours éventuel pour contrôle des interactions médicamenteuses et contre-indications ;
- élaboration du plan de prise et présentation d'une application smartphone de pilulier électronique ou utilisation de l'alarme du smartphone ;
- mise en garde sur l'automédication ;
- réponses aux interrogations ;
- apposition d'un tampon « Entretien pharmaceutique réalisé » sur l'ordonnance permettant d'indiquer directement au pharmacien qu'un conseil a été fait. Cela est surtout utile pour le pharmacien de la PUI si le médicament est rétrocédé puisque celui-ci n'a pas de courrier contrairement au pharmacien d'officine ;
- remise de l'enveloppe à destination du pharmacien d'officine et explications ;
- remise du questionnaire de satisfaction et explications ;
- clôture de l'entretien.

Un retour sera ensuite systématiquement réalisé auprès du médecin référent.

5 DISCUSSION

La sécurisation du circuit des anticancéreux impose la coordination des multiples acteurs intervenant dans ce parcours de soins. L'objectif de ce travail était d'établir un état des lieux du circuit des anticancéreux destinés à la population pédiatrique à la fois à l'hôpital et au domicile, d'identifier les points d'amélioration et mettre en place des mesures afin d'optimiser et sécuriser ce circuit. Pour ce faire, nous nous sommes intéressés aux pratiques sur les versants infirmier, pharmaceutique et médical.

Les résultats ont été présentés aux services de soins lors d'une réunion. Un groupe de travail a ensuite été constitué afin d'analyser ces résultats et mettre en place des mesures visant à améliorer les pratiques. Celui-ci était composé du médecin référent, de deux médecins intervenant dans les services concernés, de la puéricultrice tutrice, de la cadre supérieure de santé et des deux cadres de santé des services d'onco-hématologie pédiatrique, du pharmacien responsable de l'UCPC, du pharmacien responsable de l'Hôpital d'Enfants et enfin de l'interne en pharmacie ayant réalisé l'observation. Ce groupe de travail a permis la mise en place de plusieurs mesures. Les modifications ayant un impact clinique (standardisation des volumes, préparation de mélanges, switch de corticoïdes) ont été soumises à validation par l'ensemble des prescripteurs et non uniquement au médecin référent.

5.1 Sécurisation et optimisation du circuit des anticancéreux au sein de l'hôpital

Des niveaux importants de participation ont été observés, qu'il s'agisse des équipes médicales ou pharmaceutiques. Ceci a bien montré la volonté d'optimisation en tout point du circuit. Les observations ont permis de constater un haut niveau de conformité concernant les règles d'hygiène, le respect des procédures relatives aux contrôles, à la purge et au rinçage des perfusions.

Néanmoins, quelques non-conformités et difficultés liées aux différences des pratiques (infirmières et pharmaceutiques) ont été observées. Parfois celles-ci imposent aux IDE de demander confirmation au médecin et/ou au pharmacien engendrant une perte de temps et une interruption de tâches. Ceci a encouragé vers une volonté de standardisation. Parfois, des incohérences sont même identifiées : par exemple, la volonté de réduction des volumes pour limiter les apports liquidiens, y compris pour des molécules nécessitant une hyperhydratation. L'existence pour un même médicament de posologies bien différentes avec des indications différentes et pour des enfants d'âge différents crée également des difficultés. La standardisation des préparations présente donc des limites : comment peut-on déterminer des standards à partir d'un âge ou d'un poids seuil en l'absence de recommandations ? Cela se fonde bien plus souvent sur des habitudes ou des ressentis. Une proposition de standardisation des volumes de préparation pour les dix molécules les plus utilisées sur l'Hôpital d'Enfants a été faite aux médecins. Il s'agissait des molécules suivantes : carboplatine, cyclophosphamide, cytarabine, doxorubicine, daunorubicine, étoposide, ifosfamide, méthotrexate, vinblastine et

vincristine. Les volumes des préparations destinées à la voie intrathécale sont également concernés par cette standardisation. Actuellement, les préparations de Méthotrexate destinées à la voie intrathécale sont conditionnées pures en seringue de 1 mL pour les volumes compris entre 0,5 mL et 0,99 mL ou diluées en seringues de 3 mL qsp 1 mL avec du chlorure de sodium 0,9% pour les volumes de Méthotrexate inférieurs à 0,5 mL. Pourtant, les préparations de Cytarabine ou d'Hydrocortisone destinées à cette même voie sont, elles, toujours conditionnées pures en seringue de 1 mL quel que soit le volume (même s'il est inférieur à 0,5 mL). Afin d'uniformiser les pratiques, il a été proposé aux prescripteurs que toutes ces préparations soient fabriquées pures mais la décision collégiale n'a pas encore été transmise.

Le principal problème qui est apparu est le manque apparent de communication entre les services de soins et la PUI. Certains points auraient facilement pu être adaptés avec un retour des IDE à la PUI sur certaines difficultés rencontrées. C'est le cas notamment pour la durée d'administration de la dacarbazine et pour les perfuseurs opaques non adaptables sur pompe. La présence ponctuelle d'un pharmacien lors de visites dans le service de soins ou en réunion de concertation pluridisciplinaire pourrait aider à une communication plus fluide.

Un défaut de formation a été mis en évidence et relevé par les IDE eux-mêmes. Un contact a été pris avec la direction des soins infirmiers et avec la cellule de formation continue. Cette formation devrait être réalisée directement en unité de soins, afin d'être plus personnalisée aux IDE. Un diaporama de présentation est par ailleurs en cours de validation. Cette sensibilisation permettra d'insister sur la nécessité d'identifier la nature cytotoxique du produit manipulé, notamment les médicaments *per os*. Elle sera également l'occasion de s'assurer de la bonne compréhension des nouvelles procédures.

Il est à noter qu'un outil de déclaration d'évènement indésirable nommé « Granit » est disponible au CHRU. Celui-ci est accessible à tout le personnel. Chaque notification est prise en compte par une personne ou une équipe gestionnaire du risque à même d'instruire l'anomalie rapportée et d'y trouver solution à l'échelle nécessaire pour une amélioration globale de la qualité en s'appuyant sur la vigilance et l'expérience de tous. Les actions et recommandations résultant de l'analyse et de la recherche de mesures correctives doivent se focaliser sur des modifications des systèmes, de l'organisation, des procédures ou des produits plutôt que sur les performances individuelles (CHRU Nancy). Même si une communication *via* ce logiciel n'est pas souhaitable, la signalisation des dysfonctionnements sera à nouveau encouragée afin que le pharmacien responsable de l'UCPC, les médecins et les cadres de santé en soient systématiquement informés et puissent prendre les mesures nécessaires.

Certains problèmes rencontrés sont liés à des contraintes liées à la balance bénéfice/risque. Par exemple, il paraissait plus pratique au premier abord de proposer une préparation de cytarabine en une seule seringue pour 96 heures plutôt que 4 seringues de 24 heures mais cela comporterait plus de risques. En effet, cela aurait plus de conséquences en cas d'erreur de programmation du débit d'administration qui pourrait passer inaperçu pendant plus

de 24 heures, mais également un défaut de sécurité en cas d'obstruction du cathéter car sa perméabilité ne pourrait pas être vérifiée comme actuellement à chaque administration.

D'autres contraintes peuvent également exister dans le cas de recherches biomédicales où les modalités de prescription et préparation sont imposées. Pour ces essais cliniques, il peut ainsi être imposé de préparer une poche de cyclophosphamide dans 250 mL/m² de chlorure de sodium à 0,9%, ce qui est donc contradictoire avec la standardisation. Un autre exemple est la préparation de corticoïdes destinés à la voie intrathécale. Ces préparations sont au cœur des préoccupations depuis quelques temps. Les produits les plus couramment utilisés par voie intrathécale au CHRU sont le Méthotrexate, la Cytarabine, l'Hydrocortisone et la Methylprednisolone acétate (Depo-Medrol®). Grâce à leur action anti-inflammatoire, les glucocorticoïdes permettent de réduire l'incidence des arachnoïdites consécutives à l'administration des chimiothérapies par voie intrathécale. Ils ont également un effet anti-leucémique (Gaspar, Proust, Rachieru *et al.*, 2013). Trois molécules sont utilisées : la methylprednisolone acétate (Depo-Medrol®), la prednisolone acétate (Hydrocortancyl®) et l'hydrocortisone succinate sodique (Hydrocortisone Upjohn®). Une seule spécialité dispose d'une AMM pour cette voie d'administration : l'Hydrocortancyl®. Cependant, elle contient de l'alcool benzylique qui est un composé neurotoxique (Omedit Centre, 2013), elle n'est donc pas utilisée au CHRU. Les seringues d'Hydrocortisone sont préparées par la PUI alors que ce n'est pas le cas pour le Depo-Medrol®. En effet, le flacon est dispensé au service de soins et c'est le médecin qui prélève la dose prescrite directement dans le flacon. Il est pourtant recommandé que les préparations destinées à la voie intrathécale soient préparées de façon stérile dans un poste de sécurité microbiologique (Olmos-Jiménez, Espuny-Miró, Cárceles-Rodríguez *et al.*, 2017). En France, deux spécialités de Methylprednisolone sont commercialisées : le Depo-Medrol® (sous forme acétate) et le Solu-Medrol® (sous forme hémisuccinate), avec des excipients différents. Tous deux sont contre-indiqués par voie intrathécale selon leur RCP respectif. Une analyse de la littérature concernant la survenue d'effets indésirables lors de l'administration de Depo-Medrol® par cette voie indique que celui-ci devrait être évité, notamment à cause du polyéthylène glycol et du chlorure de miripirium qui sont des excipients neurotoxiques. Elle conclue qu'il serait préférable d'utiliser la forme hémisuccinate (Schlatter, Nguyen, Zamy *et al.*, 2017). Cette dernière est d'ailleurs le corticoïde de choix des Hôpitaux Universitaires de Genève pour cette voie (Pharmacie des Hôpitaux de Genève, 2014). En outre, le Depo-Medrol® étant une suspension, il est impossible de la filtrer ; ce qui va à l'encontre des recommandations concernant la préparation des médicaments destinés à la voie intrathécale (Olmos-Jiménez, Espuny-Miró, Cárceles-Rodríguez *et al.*, 2017). Lorsque cela est possible, le corticoïde utilisé est l'Hydrocortisone. Malheureusement, certains protocoles d'essais cliniques ne prévoient que l'utilisation de la Methylprednisolone. C'est le cas notamment des protocoles INTREALL, COOPRALL07 et ELAM02 répertoriés au CHRU. Des renseignements ont donc été demandés quant aux pratiques des autres centres. Il en a résulté que la plupart des centres ont préféré switcher les préparations de Depo-Medrol® par de l'hydrocortisone. Plusieurs propositions ont donc été formulées : contacter les promoteurs de ces essais cliniques pour étudier la possibilité d'utiliser de l'hydrocortisone, modifier les protocoles n'entrant pas dans le cadre d'un essai clinique pour utiliser préférentiellement l'hydrocortisone, ou ne rien changer et laisser cette manipulation par les médecins. Le groupe

de travail n'a malheureusement pas encore réussi à choisir une de ces options, les essais cliniques étant très complexes à amender. Pour les protocoles nécessitant une triple thérapie intrathécale (méthotrexate, cytarabine, corticoïde), le corticoïde est toujours administré en dernier afin de s'assurer que la chimiothérapie ne reste pas dans le trajet de ponction et pour obtenir l'effet anti-inflammatoire. Cette recommandation sur l'ordre à respecter n'est cependant pas matérialisée dans la littérature.

Mais d'autres problèmes sont plus liés à des contraintes locales liées au contrôle analytique, aux dispositifs médicaux, aux solutés massifs et au choix des logiciels informatiques.

Même s'il ne s'agit pas d'une obligation réglementaire, le contrôle analytique constitue une réelle plus-value car il permet de s'assurer qu'il s'agit du bon produit à la bonne dose, conformément à la règle des 5B assurant la sécurisation d'une administration (Haute Autorité de Santé, 2013b). Cependant, il nécessite des paramétrages, la création de gammes d'étalonnage et les pratiques du CHRU ne sont pas forcément extrapolables à d'autres centres. C'est dans ce cadre qu'a été décidé de fabriquer les poches de vinca-alcaloïdes à partir de poches vides, pour connaître exactement le volume de dilution du produit. Concernant la nécessité de préparer un mélange Ifosfamide/Mesna et Cyclophosphamide/Mesna en poche, cela présente à la fois des avantages et des inconvénients. Les patients bénéficiant d'une cure d'Ifosfamide ou Cyclophosphamide haute dose (à partir de 1200 mg/m²) nécessitent une hyperhydratation associée à des perfusions de Mesna afin de prévenir la toxicité vésicale des oxazaphosphorines. Actuellement, les préparations d'Ifosfamide sont fabriquées à l'UCPC par la PUI et les préparations de Mesna sont effectuées par les IDE dans les services de soins. Des données de stabilité en mélange sont disponibles dans la littérature (Infostab). L'intérêt principal consistait surtout à réduire les manipulations des IDE, tout en garantissant la sécurisation de la préparation en ZAC. La décision a été remise aux prescripteurs, elle sera évaluée prochainement.

Les dispositifs médicaux (adaptateur avec filtre 0,22 µm, prolongateur de seringue pour le rinçage, seringues opaques, parc de pompes) sont également à l'origine de contraintes. Le problème de déconnexion du prolongateur des seringues au niveau de leur embase a amené à procéder à une nouvelle démonstration de l'utilisation du dispositif. La justification avancée était la crainte de mal rincer puisqu'un certain volume est compris entre l'embase de la seringue et le robinet pour rinçage. Il est aussi parfois difficile de brancher la seringue dans le pousse-seringue électrique lorsqu'elle est adaptée sur le robinet et utiliser une canule fait perdre du temps. Il a bien été rappelé le très faible volume de ce prolongateur, surtout entre le robinet et l'embase de la seringue. Il a également été précisé que lorsqu'une seringue est délivrée avec prolongateur, celui-ci est toujours purgé avec du solvant à l'exception des préparations de L-asparaginase car il s'agit d'un produit très allergisant. Le groupe de travail n'a pas souhaité que les prolongateurs soient retirés sur ce type de préparation afin de ne pas ajouter une manipulation supplémentaire aux IDE. Cette règle a donc été rappelée aux IDE. Ceci pouvant être vu par contrôle du volume indiqué par le piston de la seringue par rapport à celui indiqué sur l'étiquette. En effet, le prolongateur présente un volume de 2 mL ; ainsi pour une seringue qsp 20 mL de L-asparaginase, la graduation indiquera 18 mL. Pour les préparations de dactinomycine conditionnées en seringue, la réflexion s'est orientée vers la modification du

dispositif d'administration pour les petits volumes. En effet, actuellement ces préparations sont conditionnées dans des seringues de 60 mL pour un volume total de 10 mL. Or, les BPP stipulent que « la méthode de mesure des quantités de matières premières à mettre en œuvre est choisie notamment en fonction de leur nature et de la quantité à mesurer » (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, 2007b). En pratique, il est recommandé d'utiliser la seringue la plus petite afin que le volume indiqué par les graduations soit le plus précis possible. Ce constat a été observé surtout pour des objectifs inférieurs à 30 mL dans l'étude de Plana *et al* en 2019. Cependant, ponctuellement, il est possible d'utiliser de plus grosses seringues car l'erreur observée n'est jamais supérieure à 3% (Plana, Leger, Fonteneau *et al.*, 2019). Les seringues de 20 mL étant adaptables sur un pousse-seringue électrique, il serait préférable de les utiliser pour les volumes inférieurs à 20 mL et réserver les seringues de 50 mL pour les volumes plus importants. Néanmoins, le fournisseur actuel du CHRU ne dispose de seringues opaques avec un volume inférieur à 60 mL. Les centres voisins contactés ne disposent pas non plus de telles seringues. Il a donc été proposé aux services de soins de conditionner ce produit dans une seringue de 20 mL classique et d'emballer cette dernière dans du papier d'aluminium comme ce qui est déjà réalisé pour les préparations d'amphotéricine B liposomale. Le contrôle du volume par le pharmacien lui-même à la libération ne sera alors plus possible mais les PPH travaillent en binôme dans la ZAC, un PPH contrôle donc toujours les volumes prélevés par son collègue et l'indique sur la fiche de fabrication.

Le sur-remplissage des poches de solvant par l'industriel est le problème le plus couramment relayé par les IDE et observé en conditions réelles. Ce volume de sur-remplissage, d'environ 10 à 15 mL en général, répond aux spécifications de la Pharmacopée imposant à chaque fabricant de préparations liquides de « s'assurer que le volume de la préparation dans le récipient est suffisant pour permettre le prélèvement et l'administration de la dose » (The International Pharmacopoeia, Seventh Edition, 2014). Ce sur-remplissage engendrait un retard de sortie du patient et une surcharge de travail de l'IDE par reprogrammation de la pompe, surtout pour les préparations administrées avec un faible débit comme celle de méthotrexate à 11 mL/heure conditionnées dans des poches de 250 mL. En effet, les IDE calculent le débit en considérant que le volume est exactement celui indiqué sur la poche au millilitre près or ce n'est pas le cas. De plus, au sein d'une même référence, ce sur-remplissage diverge en fonction des numéros de lots. Au regard de ce constat, le fait de retirer un faible volume de solvant correspondant au volume de médicament à ajouter uniquement dans le but d'obtenir le volume exactement indiqué sur la poche n'avait pas vraiment de sens, celui-ci étant faux dès le départ. Malheureusement, la PUI n'a pas la main sur ce problème de sur-remplissage par l'industriel et il est impossible de savoir de quel volume exactement est ce sur-remplissage. Retirer un faible volume de ces poches n'a donc aucun sens. Aussi, il a été décidé que pour les volumes de produit à ajouter inférieurs ou égaux à 5 mL, le volume équivalent de solvant ne sera plus retiré des poches. Prendre en compte un sur-remplissage de 20 mL correspondant au volume du perfuseur permet de limiter l'impact de ce sur-remplissage sur la durée d'administration. Un volume plus important aurait pu être choisi, mais le groupe de travail ne l'a pas souhaité. Le choix s'est porté sur un volume fixe et non un pourcentage afin de limiter les calculs et donc le risque d'erreur. Les adaptateurs avec filtre 0,22 μm semblaient créer une difficulté lors de la purge du perfuseur. En pédiatrie, cet adaptateur était principalement utilisé pour les préparations

d'Etoposide. Dans le RCP du produit, il n'est pas spécifié que celui-ci doit être filtré. Mais les concentrations qui y sont recommandées sont différentes de celles que nous utilisons. En effet, suite à une étude de stabilité réalisée au CHRU, il a été démontré qu'il est possible de préparer l'Etoposide à des concentrations plus élevées (jusqu'à 1,75 mg/mL vs 0,4 mg/mL), mais avec un risque de précipitation plus élevé, imposant donc une filtration à 0,22 µm (D'Huart, Vigneron, Lider *et al.*, 2018). Le but était de s'affranchir de la nécessité d'utiliser la spécialité Etopophos® à l'origine d'un surcoût non négligeable pour l'établissement, et régulièrement en rupture d'approvisionnement et de réduire le volume des préparations réalisées avec de l'etoposide. En effet, pour des protocoles notamment de néphroblastome, les posologies d'etoposide peuvent atteindre 200 mg/m². En respectant la concentration maximale de 0,4 mg/mL, le volume final des préparations pouvait atteindre jusqu'à 1L, ce qui est totalement contradictoire avec la volonté de restreindre le volume administré aux patients afin de limiter les apports. Afin de trouver une alternative à cet adaptateur, des recherches ont été réalisées pour trouver un concurrent. Il a finalement été proposé de ne plus utiliser cet adaptateur mais d'ajouter des perfuseurs avec filtres 0,22 µm en ligne et adaptables sur pompe en dotation dans les services.

Enfin, le choix des logiciels informatiques ajoute aussi des contraintes imposant des modifications manuelles d'où un travail très important sur les protocoles : problèmes d'absence de mise à jour de solvant/dispositif médical dans les inclusions en cours si modification du protocole, chronologie sur les plans d'administration. Effectivement, si une telle modification est réalisée lors de la validation pharmaceutique sur la prescription correspondant à un jour de cure, elle ne sera pas automatiquement renouvelée sur les jours suivant de cette même cure et des cures suivantes. De la même façon, une modification réalisée sur un protocole après inclusion d'un patient et prescription par le médecin ne sera pas reportée sur les précédentes inclusions.

Concernant les préparations destinées à la voie intraventriculaire, prescripteurs et pharmaciens se posaient la question des modalités de rinçage du dispositif implanté. En effet, pour administrer une chimiothérapie directement dans le liquide céphalorachidien, il existe deux possibilités : la ponction lombaire itérative ou l'injection cérébroventriculaire *via* un dispositif Ommaya (Gaspar, Proust, Rachieru *et al.*, 2013). L'administration intraventriculaire présente plusieurs intérêts par rapport à la ponction lombaire : moins de variabilité intra-individuelle des concentrations médicamenteuses, meilleure efficacité clinique et meilleure survie sans progression. Elle améliore la diffusion dans l'espace sous-arachnoïdien et augmente la durée d'exposition au produit. De plus, les doses sont fractionnées sur quelques jours permettant une réduction de la neurotoxicité (Gaspar, Proust, Rachieru *et al.*, 2013) (Glantz, Van Horn, Fisher *et al.*, 2010) (Fleischhack, Jaehde, Bode, 2005) (Peyrl, Sauermaun, Traunmueller *et al.*, 2009). Dans son référentiel, l'Association des Neuro-oncologues d'Expression Française (ANOCEF) recommande de rincer le dispositif Ommaya après chaque injection de chimiothérapie à l'aide de 2 mL chlorure de sodium 0,9% ou 40 mg/1 mL de Solumedrol® (Association des Neuro-OnCologues d'Expression Française, 2014). Une équipe espagnole recommande quant à elle un volume de 3 à 4 mL de chlorure de sodium 0,9%

(Olmos-Jiménez, Espuny-Miró, Cárceles-Rodríguez *et al.*, 2017). Au CHRU, les molécules administrées par cette voie sont le méthotrexate, la cytarabine, l'etoposide, le topotécan, l'hydrocortisone et la méthylprednisolone. Actuellement, les protocoles thérapeutiques programmés dans le logiciel ChimioTM n'incluent pas la seringue de rinçage. La voie intraventriculaire étant considérée comme une voie à haut risque, la seringue de chlorure de sodium 0,9% pour le rinçage a été ajoutée dans les protocoles afin qu'elle soit fabriquée et dispensée par la PUI.

La question de la sécurisation des seringues fabriquées par la PUI pour administration sous-cutanée, notamment de cytarabine, faisait également partie des préoccupations. Actuellement, elles sont conditionnées en seringue de 1 mL avec embout Luer-Lock sur lequel est vissé un bouchon obturateur. L'inconvénient est que lorsque le personnel soignant retire le bouchon obturateur pour y adapter une aiguille, celui-ci est directement exposé au cytotoxique. Afin d'améliorer la sécurisation de cette préparation, il serait intéressant d'adapter un dispositif de transfert sécurisé Spiros® sur ces seringues. Il s'agit d'un système clos qui ne s'ouvre que lorsqu'il est connecté à un connecteur femelle. De l'autre côté, la bague de blocage intégrée permet au Spiros® de toujours rester connecté à n'importe quel raccord luer mâle une fois qu'il est fixé. En cas de débranchement, il ferme automatiquement le réservoir avec une légère aspiration. Le transport de la seringue, sa manipulation et son élimination sont ainsi sécurisés puisqu'il évite les fuites et les aérosols du produit contenu dans la seringue. D'après les données du fabricant, le volume d'amorçage est faible (0,1 mL) ce qui limiterait les pertes de produit (ICU Medical, 2006). D'autres laboratoires concurrents commercialisent également un système équivalent, c'est le cas notamment de Faulding MayneTM (Phaseal®) et CardinalTM (Texium®). Dans une étude visant à comparer les trois systèmes, Ribeiro V *et al* ont conclu que le système Texium® était le mieux adapté pour eux mais plus cher que le système Spiros® (Ribeiro, Poullain, Saizy-Callaert *et al.*, 2008). Ce constat est également relevé par une équipe de Marseille en 2011 (Saria, 2011). Ce dispositif entraînerait évidemment un surcoût pour les préparations mais il permettrait d'améliorer leur sécurisation. Comparativement aux systèmes Phaseal® et Texium®, il semblerait que le système Spiros® soit le plus intéressant pour notre activité. Cependant, les préparations en seringue destinées à la voie sous-cutanée sont souvent de faible volume (0,3 mL voire 0,2 mL parfois). Le volume d'amorçage serait donc beaucoup trop important et un sur-remplissage n'est pas possible étant donné le coût de certaines molécules comme le bortézomib ou l'azacytidine. Il a donc été décidé de ne pas utiliser ces dispositifs pour le moment, mais plusieurs rendez-vous avec les fournisseurs de ces dispositifs sont programmés afin de poursuivre cette réflexion.

5.2 Sécurisation et optimisation du circuit des anticancéreux lors du retour à domicile

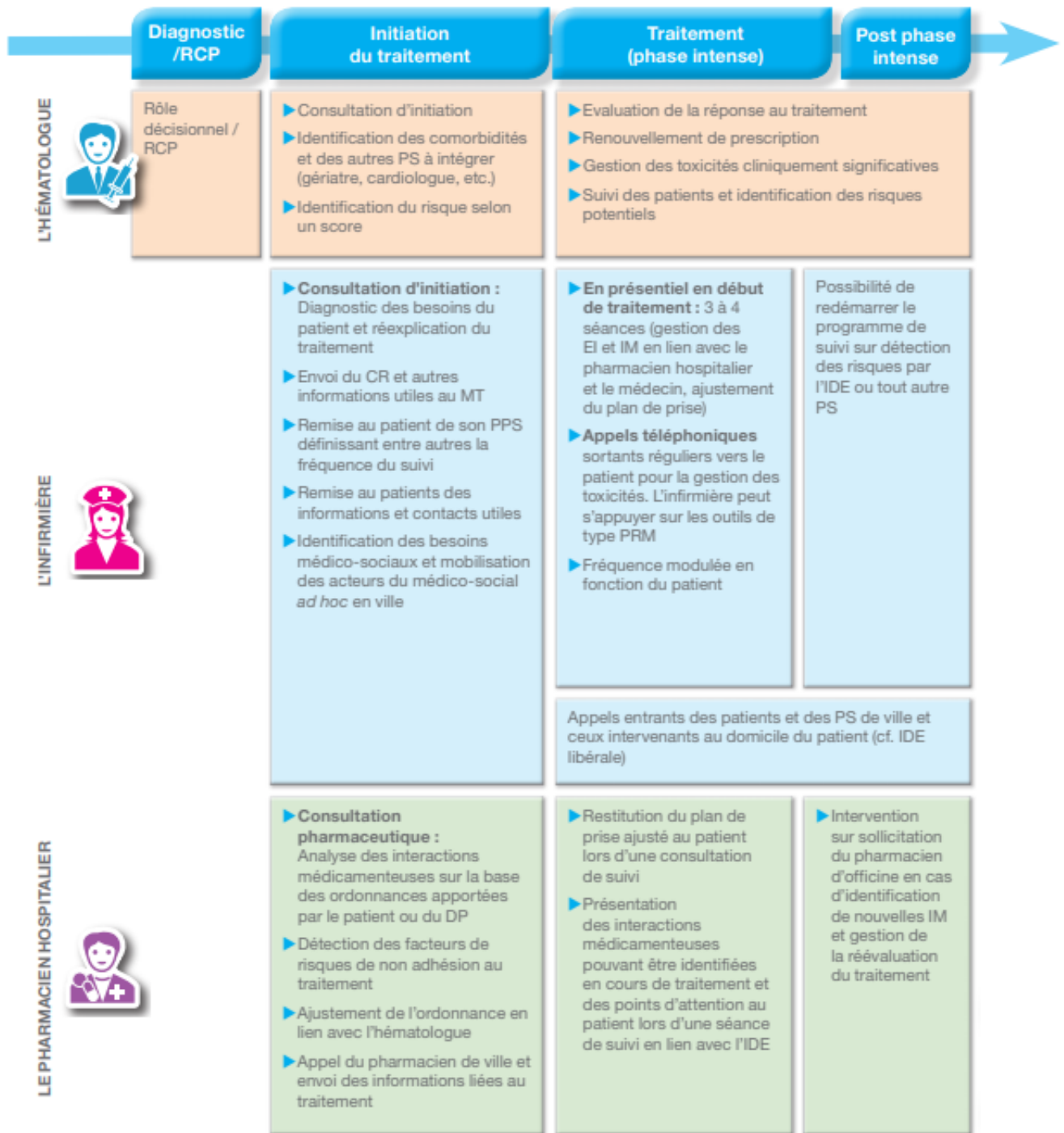
L'enjeu de sécurisation à domicile est une préoccupation majeure au CHRU. Pour la mise en place d'entretiens pharmaceutiques, plusieurs difficultés se sont présentées : disponibilité limitée de fiches conseils destinées à la pédiatrie, manque de programmes d'éducation thérapeutique du patient et destinés aux enfants mais également absence d'IPA dédiée. Une réflexion globale a donc été établie pour créer des outils nécessaires et déterminer le déroulement d'un entretien-type afin qu'il soit réalisable, tout en ne disposant pas d'effectif dédié.

La sécurisation du circuit des anticancéreux lors du retour à domicile a été rendue possible par la mise en place d'entretiens pharmaceutiques à destination des enfants et de leur famille lors de l'instauration d'un traitement anticancéreux oral. Le modèle proposé de ces entretiens pharmaceutiques a respecté le modèle proposé par la Société Française de Pharmacie Clinique (Huon, Roux, Pourrat *et al.*, 2019). Le choix s'est porté sur les entretiens pharmaceutiques plutôt que sur un programme d'éducation thérapeutique car nous ne disposions pas d'effectif suffisant pour construire un tel programme.

La mise à disposition d'un support écrit auquel les patients pouvaient se référer à tout moment a répondu à une demande révélée par l'étude de l'INCa (Association Française des Malades du Myélome Multiple, 2014). Quarante-deux livrets ont ainsi été rédigés pour neuf pathologies. Le parti pris a été de ne pas présenter la pathologie dans le livret car des documents sont déjà remis au patient et à sa famille lors des différentes consultations d'annonce. Néanmoins, il a été demandé au patient ou à sa famille de démarrer l'entretien en parlant de la pathologie afin de partir des connaissances pour y intégrer les notions liées au traitement médicamenteux.

Une étude grenobloise a montré que le plan de prise personnalisé était un élément important pour les patients puisqu'il prend en compte les éléments de leur vie quotidienne (Allenet, Torchon, Calop, 2003). Il permet d'améliorer l'observance à court terme ainsi que la compréhension du traitement, des objectifs et de ses effets indésirables (Dambielle, Lepoutre, 2010). Il représente un temps privilégié d'échange entre le pharmacien et le patient, et peut être réalisé tant à l'hôpital qu'en officine.

Certaines associations de patients impliquées dans les pathologies hématologiques ont proposé un schéma d'articulation entre les acteurs hospitaliers initiant le projet (le médecin spécialiste, l'infirmière et le pharmacien) et les acteurs de ville, plus proches du patient ambulatoire. Cette articulation doit se faire à tout moment de la prise en charge du patient : lors de l'initiation du traitement mais également pendant le traitement (France Lymphome Espoir, Laurette Fugain, LMC France *et al.*, 2016). Elle est présentée en figures 36 et 37.



Légende :

CR : Compte-Rendu DP : Dossier Pharmaceutique EI : Effets indésirables IM : Interactions Médicamenteuses MT : Médecin PRM : Patient Relationship Management PS : Professionnels de Santé RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

Figure 36. Place des acteurs hospitaliers dans la prise en charge d'un patient sous anticancéreux oral

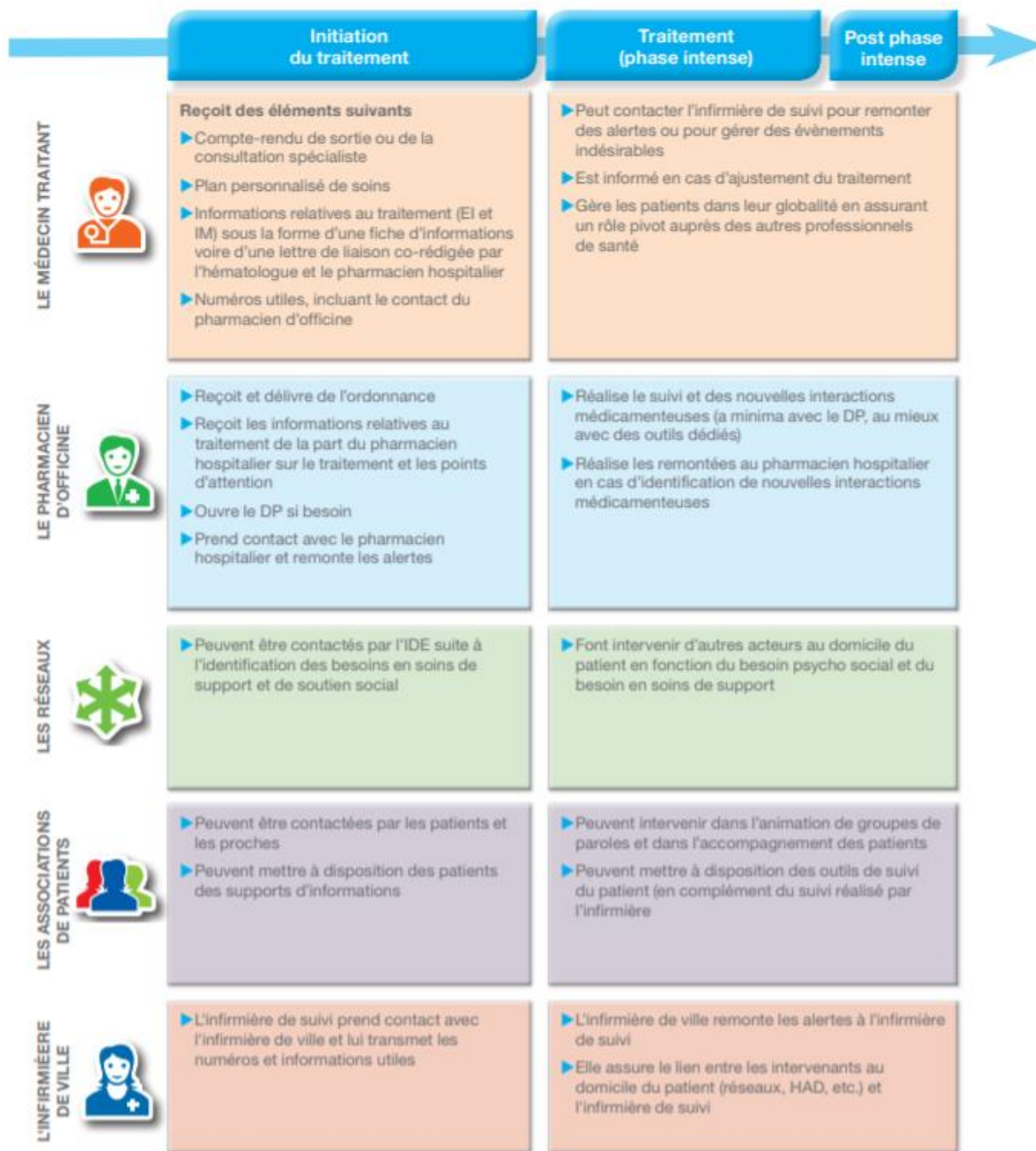


Figure 37. Place des acteurs de ville dans la prise en charge d'un patient sous anticancéreux oral

Afin de renforcer le lien ville-hôpital, il est important d'accentuer le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient sous anticancéreux oral. En effet, c'est un acteur de proximité qui peut de ce fait participer à la détection d'interactions médicamenteuses avec de nouveaux traitements initiés par le médecin traitant par exemple, mais également remonter des alertes au pharmacien hospitalier, en particulier concernant l'observance (Duquet, 2015). L'étude de Hébert *et al* en 2018 concernant les attentes du patient vis-à-vis de son pharmacien d'officine a montré que celui-ci souhaitait principalement la transmission des effets indésirables le concernant (46,7%) et la proposition de solutions validées par les équipes médicales de

l'hôpital (55,3%) (Hébert, Minvielle, Di Palma *et al.*, 2018). Le pharmacien d'officine peut alerter l'équipe médicale d'un problème d'inobservance. Il peut aussi réaliser des entretiens pharmaceutiques de suivi à condition qu'il dispose de tous les éléments nécessaires et qu'il soit suffisamment formé. Un guide a d'ailleurs été réalisé par une équipe de Caen en 2018 afin d'aider l'officinal dans le suivi de ses patients traités par chimiothérapie orale (De Chevigny, Chatron, Morvillez *et al.*, 2018). Selon une étude réalisée en 2019, près de la moitié des Français souhaitent voir le pharmacien prendre une plus grande place dans la gestion de leur santé. Ils étaient 82% à déclarer que ce serait une « bonne chose » que le pharmacien intervienne dans le suivi du traitement médical de certains patients (par le biais du bilan médical partagé ou des entretiens pharmaceutiques) (Harris Interactive, 2019).

Dans un premier temps, il est prévu de transmettre les informations au pharmacien d'officine *via* un courrier remis sous enveloppe par l'intermédiaire du patient lui-même, mais la mise en place d'un système de messagerie crypté permettrait un flux d'information bidirectionnel entre le pharmacien d'officine et hospitalier de manière sécurisée (Union régionale des professionnels de santé Pharmaciens Pays de la Loire, 2019). Le développement de la communication entre professionnels passe par l'informatisation du domaine de la santé, dans le cadre du dossier médical partagé (DMP). Ce dernier fait partie intégrante de la loi de modernisation de notre système de santé de 2016 (Journal Officiel de la République Française, 2016). Il a pour but de favoriser la sécurisation et la coordination des soins, notamment entre ville et hôpital. Cependant, à ce jour seules les données concernant les médicaments remboursés figurent dans le DMP d'où l'importance d'alimenter le dossier pharmaceutique (DP) du patient lors des entretiens pharmaceutiques (Ordre National des Pharmaciens, 2018). L'intérêt du DP a d'ailleurs été démontré par une étude au CHRU : 130 interactions médicamenteuses ont été détectées dont 110 (85%) grâce à la consultation du DP contre 56 (43%) grâce au dossier patient informatisé de l'hôpital. Cette étude révèle néanmoins que le taux d'exhaustivité concernant les médicaments émanant d'une automédication est très faible (Stein, Arnoux, Le Deroff-Poupeau *et al.*, 2020). Actuellement, DMP et DP doivent être alimentés séparément mais il est toutefois prévu que dans les années à venir, ces deux entités communiquent. Dans tous les cas, l'alimentation du DP nécessiterait la mise à disposition d'un poste informatique avec lecteur de carte vitale de façon systématique. Ces lecteurs sont progressivement déployés dans les services de soins mais pas dans chaque bureau. Il est donc difficile de s'assurer de la présence d'un lecteur dans la pièce où est réalisé l'entretien. Des améliorations logistiques sont donc à prévoir.

Afin de perfectionner le dispositif, il serait intéressant de réaliser un suivi téléphonique par une infirmière formée ou une IPA à l'image de ce qui est mis en place dans le programme « Suivi Thérapies Orales » chez les adultes en hématologie au CHRU. Ce mode de suivi apporte réellement des bénéfices dans la prise en charge médicamenteuse des patients sous anticancéreux oral. L'étude de Lam *et al* réalisée sur les patients recevant un traitement oral pour une leucémie myéloïde chronique a montré effectivement un taux d'adhérence au traitement majoré de 23% pour les patients bénéficiant d'un suivi contrairement à ceux n'en bénéficiant pas (Lam, Cheung, 2016). L'étude de Moon *et al* a démontré d'ailleurs que ce taux d'adhérence est en corrélation avec la réponse au traitement (Moon, Sohn, Kim *et al.*, 2012). L'équipe de Spoelstra a affirmé, quant à elle, que l'intervention d'une IPA dans le suivi de

patients sous chimiothérapie orale a entraîné la diminution du niveau de sévérité des symptômes à 10 semaines d'environ 17% (Spoelstra, Given B, Given C *et al.*, 2013).

Les enfants atteints de cancer nécessitent un suivi au long cours. Or, actuellement, le pharmacien hospitalier intervient à l'instauration du traitement mais il a été décidé qu'il interviendra également à la demande dans le suivi du patient si des entretiens pharmaceutiques sont nécessaires et non réalisables par le pharmacien d'officine. Le dispositif sera également étendu pour les instaurations d'anticancéreux oraux réalisées en secteur d'hospitalisation conventionnelle.

L'enjeu de la mise en place de tels entretiens a été de proposer un support éducatif consultable à domicile afin de favoriser l'observance, sécuriser la prise médicamenteuse et améliorer la qualité de vie des enfants et leur famille. Toute la difficulté consistait à rendre ce support compréhensible à la fois par les parents mais également par l'enfant lorsqu'il en avait la capacité. En effet, la vulgarisation scientifique est indispensable pour diffuser des connaissances à un public non-expert de tout âge et toute catégorie sociale (Michaut, 2014). Pour cela, plusieurs recommandations existent comme celles du Professeur Raynor de l'Université de Leeds (Raynor, 2015) ou celles de la HAS (Haute Autorité de Santé, 2008). Il a semblé très important d'y intégrer l'enfant afin de le responsabiliser dans sa prise en charge lorsqu'il en était capable. Néanmoins, il était rappelé aux parents de ne jamais laisser les médicaments à leur portée.

Les entretiens pharmaceutiques mis en place étant très chronophages et ne bénéficiant pas d'un effectif dédié, ils nécessitent une organisation précise et une excellente communication entre tous les acteurs pour s'intégrer au mieux dans la routine de l'intervenant. Ils sont également perfectibles. Pour les premiers entretiens, le pharmacien effectuera une synthèse avec le médecin qui retranscrira dans le dossier informatisé du patient mais l'idéal serait que le pharmacien puisse avoir un module spécifique dans le dossier patient pour écrire lui-même sa synthèse. Cette synthèse permettrait d'y intégrer notamment le verbatim du patient afin de personnaliser les éventuels futurs échanges. Cela permettrait également de valoriser ces entretiens. Les livrets pourront parfois nécessiter d'être remanié au dernier moment pour les adapter au mieux à la situation. Aucun plan de conduite de l'entretien n'a été clairement établi, à l'image des conducteurs de séance lors des programmes d'éducation thérapeutique. Il serait intéressant de formaliser cela sous forme d'une grille qui guiderait le pharmacien dans son entretien. Il pourrait également servir de support de formation pour les futurs intervenants, indispensable pour la pérennisation de l'activité.

Après consolidation et retours sur la mise en place de ces entretiens et organisation d'un effectif suffisant, il pourrait être envisagé de proposer un programme d'éducation thérapeutique. Il pourrait par exemple être à l'image de ce qui est réalisé par le réseau POHO en Bretagne (OncoBretagne, 2012) ou par l'hôpital Gustave Roussy à Paris (Cancer Campus Grand Paris - Gustave Roussy). Ces programmes aident à accompagner le patient et sa famille au quotidien en faisant intervenir d'autres professionnels, en complément de l'onco-pédiatre et du pharmacien : diététicien, psychologue, assistante sociale, éducateur spécialisé, psychomotricien, responsable de projet d'orientation etc.

5.3 Limites et forces

Cette étude présente des limites. Peu d'études similaires sont disponibles dans la littérature, rendant difficile la comparaison. D'autre part, elle repose sur un faible nombre d'évaluations. Concernant les travaux résultant d'observations, tous les IDE n'ont pas été suivis dans leur pratique quotidienne et tous n'ont pas répondu au questionnaire. Tous les anticancéreux n'ont pas non plus été observés. Peu d'entretiens ont pu être réalisés pour le moment puisque nous ne sommes actuellement qu'à la phase de réflexion sur la mise en place, il est donc difficile de déterminer la pérennité, le fonctionnement et la satisfaction. Les supports créés n'ont à ce jour pas été remis à un nombre significatif de patients pour pouvoir interpréter les questionnaires de satisfaction. Une analyse complète de ces questionnaires sera réalisée ultérieurement. Celle-ci permettra d'améliorer les entretiens et les supports eux-mêmes d'après les remarques des utilisateurs. Par ailleurs, l'existence de plusieurs cas particuliers a rendu difficile la standardisation des pratiques et les mesures correctives proposées ne sont pas forcément extrapolables à d'autres centres notamment à cause des contraintes locales.

En revanche, il s'agit d'un travail original. Les attentes autour des résultats étaient nombreuses tant du côté médical que pharmaceutique. En outre, les entretiens pharmaceutiques apporteront une plus-value certaine pour l'établissement mais surtout un bénéfice considérable pour le patient en termes de sécurisation. Ce travail a pris en compte le circuit des anticancéreux dans sa globalité en venant s'ajouter à la cartographie des risques réalisée précédemment. Ainsi, toutes les dimensions ont été considérées : de la réception à la PUI jusqu'à l'administration au domicile ou en services de soins, en passant par la fabrication à la PUI ; et ce, pour les anticancéreux injectables et *per os*. Cela a permis de renforcer les liens et le dialogue entre les soignants, le patient et la PUI, au service du patient.

5.4 Perspectives

Bien qu'un maximum de mesures aient été proposées et déjà mises en place, certaines sont toujours en cours de réalisation : optimisation du stockage des anticancéreux en service de soins, validation des volumes standards pour certaines molécules, préparations de Depo-Medrol® pour la voie intrathécale avec switch potentiel vers hydrocortisone et préparation éventuelle d'un mélange ifosfamide/mesna.

La plupart du temps, la traçabilité informatique n'était pas réalisée en temps réel, bien qu'elle l'ait été manuellement sur papier. Un fonctionnement par lecture de codes-barres, Datamatrix ou puce RFID à toutes les étapes pourrait permettre cette traçabilité et renforcerait la sécurisation lors de l'administration d'un anticancéreux en constituant un verrou supplémentaire. Ces moyens permettraient d'identifier chaque infirmière (par badge), chaque patient (bracelet codes-barres avec IPP ou numéro de séjour du patient) et chaque préparation (code barre ou Datamatrix sur l'étiquette éditée par ChimioTM ou puce accolée sur la préparation). C'est ce que propose par exemple le module Mobi® qui fonctionne avec des

terminaux portables connectés en Wifi capables de lire les codes-barres, permettant l'échange des informations en temps réel avec Chimio™ (Computer Engineering, 2019). Ceci pourrait être renforcé par le logiciel Onco Safety® pour l'administration avec pompe. En pratique, ce logiciel permet de programmer les pompes présentes au chevet des patients par échange avec le logiciel de prescription des chimiothérapies de l'établissement. Les IDE vérifient que le plan de soins du patient est bien respecté au travers d'un système de codes-barres puis la pompe reçoit directement les instructions de perfusion depuis la prescription, limitant les risques d'erreur humaine dus à une mauvaise manipulation de la pompe. Par ailleurs, toutes les données de ces perfusions seront tracées automatiquement dans le dossier patient informatisé (BBraun). Malheureusement, ce système ne fonctionne qu'avec les pompes BBraun™ mais elles ne sont pas référencées dans notre établissement. Ils existent d'autres alternatives à Mobi® comme par exemple l'outil Biolog-connect® de BiologID™ fonctionnant selon le même principe mais avec des puces RFID.

Il serait intéressant de réaliser les mêmes enquêtes de pratiques infirmières et pharmaceutiques dans un an par exemple afin d'évaluer les mesures correctives. Un bilan des entretiens pharmaceutiques réalisés permettrait également d'évaluer leur impact, notamment avec l'exploitation des questionnaires de satisfaction.

Le bénéfice et l'apport de la formation de sensibilisation aux risques dus à la manipulation des anticancéreux en fonction des attentes des IDE pourrait être évalués grâce à un questionnaire.

A l'heure où le numérique est de plus en plus présent au quotidien, l'objectif est de développer une application pour smartphone et tablette numérique. Une récente méta-analyse a indiqué qu'il semblerait que l'utilisation d'applications mobiles était associée à une amélioration significative de l'adhésion des patients adultes aux médicaments (Peng, Wang, Fang *et al.*, 2020). Une autre étude réalisée chez les adolescents asthmatiques a montré une amélioration du contrôle de l'asthme chez les adolescents utilisant l'application smartphone par rapport à ceux utilisant le format papier (Perry, Marshall, Berlinski *et al.*, 2017). L'application ainsi créée comprendrait le contenu du livret actuel mais d'une façon plus personnalisée car plus facilement personnalisable. Il serait également possible d'y intégrer des vidéos de démonstration de préparation d'une dose par exemple, ainsi que des liens renvoyant aux sites des associations de patients.

Enfin, il a été demandé à plusieurs reprises par les IDE *via* les cadres de santé s'il était possible de réaliser des visites de l'UCPC afin de mieux comprendre les différentes étapes du circuit au sein de l'unité (de la fabrication au contrôle d'une préparation). Les contraintes de temps et d'espace limitant cette proposition, il a été envisagé de réaliser une courte vidéo de présentation de l'UCPC en collaboration avec le service de communication. Il pourrait permettre de suivre intégralement le circuit d'une préparation.

6 CONCLUSION

Ce travail a été marqué par des niveaux importants de participation au sein des équipes médicales et pharmaceutiques. Grâce à la mobilisation de chacun, le circuit des anticancéreux a pu être sécurisé et optimisé. La force de ce travail réside dans sa complexité, il prend en compte le médicament anticancéreux injectable et *per os* à toutes les étapes du circuit. Un haut niveau de conformité a été constaté concernant le respect des procédures en place dans l'établissement. Néanmoins, il a pu être mis en évidence des défauts et imprécisions de procédures. Des mesures ont été mises en place afin de pallier aux difficultés rencontrées, en collaboration avec les services audités. Il a été proposé les mesures suivantes : rédaction de procédures, proposition de formation, amélioration du stockage des anticancéreux, mise à disposition d'un kit de casse et d'extravasation, ajout de perfuseurs en dotation. L'optimisation de la fabrication à la PUI des préparations à destination de la pédiatrie, notamment grâce à la standardisation des volumes, a permis surtout d'uniformiser les pratiques des pharmaciens, réduisant les divergences constatées par les IDE et les risques d'erreur.

Le pharmacien, par son rôle d'expert du médicament, a toute sa place dans l'équipe pluridisciplinaire intervenant lors de l'instauration d'un anticancéreux oral. Par ailleurs, la mise en place d'entretiens pharmaceutiques est un élément clé dans la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse. Pour mener à bien cette mission, la création d'outils pédagogiques d'aide à l'entretien était indispensable. Le format sous forme de livret présentait plusieurs intérêts : une mise en œuvre simple et rapide, un faible coût et il permettait aux destinataires (l'enfant et sa famille) de s'y référer à tout moment même à domicile.

BIBLIOGRAPHIE

Association pour le Digital et l'Information en Pharmacie. *Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière* (2001). Disponible sur : <https://www.adiph.org/ressources/referentiels/reglementation/bonnes-pratiques-de-pharmacie-hospitaliere-2001> (page consultée le 18/04/2020)

Association Française des Malades du Myélome Multiple. *Hématologie : Effets indésirables des anticancéreux par voie orale. Résultats de l'enquête conduite auprès des associations de patients* (Septembre 2014). Disponible sur : https://www.af3m.org/uploads/PDF/Actualites/anticancereux_oraux_-_effets_indesirables_-_enquete_patients_-_ete_2014.pdf (page consultée le 01/01/2020)

Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. *Principes méthodologiques pour la gestion des risques en établissement de santé* (Janvier 2003). Disponible sur : http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/anaes/2003_qualite_methodologie_ANAES.pdf (page consultée le 08/09/2019)

Agence Nationale d'appui à la performance des établissements de santé et médico-sociaux. *Evaluer et gérer les risques liés à la prise en charge médicamenteuse en établissement de santé* (Juin 2014). Disponible sur : <https://www.anap.fr/ressources/outils/detail/actualites/evaluer-et-gerer-les-risques-lies-a-la-prise-en-charge-medicamenteuse-en-etablissement-de-sante/> (page consultée le 08/09/2019)

Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. *Bonnes pratiques de préparation* (2007b). Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a5d6ae4b3d5fdee013ca463462b7b296.pdf (page consultée le 20/09/2019)

Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. *Recommandations destinées à prévenir les risques d'erreur d'administration intrathécale de vinca-alcaloïdes* (Mai 2007a). Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Recommandations-destinees-a-prevenir-les-risques-d-erreur-d-administration-intrathecale-de-vinca-alcaloïdes> (page consultée le 08/09/2019)

Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. *Sécurité du médicament à l'hôpital - Les événements qui ne devraient jamais arriver - Never Events* (2017). Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-du-medicament-a-l-hopital/Les-evenements-qui-ne-devraient-jamais-arriver-Never-Events/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-du-medicament-a-l-hopital/Les-evenements-qui-ne-devraient-jamais-arriver-Never-Events/(offset)/0) (page consultée le 08/09/2019)

Agence Régionale de Santé. *La certification des établissements* (Février 2018). Disponible sur : <https://www.ars.sante.fr/la-certification-des-etablissements#targetText=La%20certification%20des%20C3%A9tablissements%20de,prestations%20des%20h%C3%B4pitaux%20et%20cliniques> (page consultée le 08/09/2019)

Allen C, Garbe C, Lees J, Aziz N, Chaaban H, et al. Off-Label Medication use in Children, More Common than We Think: A Systematic Review of the Literature. *J Okla State Med Assoc*, 2018, *111*(8), pp. 776-783

Allenet, B., Torchon, C., Calop, J. Perception, expérience et attentes du grand public vis-à-vis du pharmacien d'officine. Enquête auprès de 262 personnes de la région grenobloise. *Nouvelles Pharmaceutiques*, 2003, *379*, pp. 229-235

Ammouche, M. (04/02/2019). *Plan cancer : vers une nouvelle stratégie dès 2020*. In : Egora. Disponible sur : <https://www.egora.fr/actus-medicales/cancerologie/46139-plan-cancer-vers-une-nouvelle-strategie-des-2020> (page consultée le 15/08/2019)

Association des Neuro-OnCologues d'Expression Française. *Référentiel atteintes leptomeningées secondaires aux cancers solides sauf tumeurs gliales* (2014). Disponible sur : https://www.anocef.org/download.php?modele=anocef_referentiel_meta_meningees (page consultée le 16/02/2020)

Arcagy-Gineco, Info Cancer. *Oncopédiatrie - Facteurs de risque* (2018). Disponible sur : <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-de-l-enfant/oncopediatrie/les-facteurs-de-risque.html/> (page consultée le 13/08/2019)

Assistance Publique des Hôpitaux de Paris. *Circulaire n° 678 du 3 mars 1987 relative à la manipulation des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier*. Disponible sur : <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/circulaire-n-678-du-3-mars-1987-relative-a-la-manipulation-des-medicaments-anticancereux-en-milieu-hospitalier/> (page consultée le 18/04/2020)

BBraun. *Onco Safety*. Disponible sur : <https://www.bbraun.fr/fr/produits-therapies/perfusion/onco-safety.html> (page consultée le 28/02/2020)

Cancer Campus Grand Paris - Gustave Roussy. *La prise en charge des enfants et des adolescents à Gustave Roussy*. Disponible sur : https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/2015-dossier-prise-en-charge-enfants-adolescents_0.pdf (page consultée le 22/07/2020)

Global Cancer Observatory. *Cancer today* (2018). In : Centre international de recherche sur le cancer. Disponible sur : <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-dual-bars-2> (page consultée le 13/08/2019)

CHRU Nancy. Charte de l'utilisation du système de notification et de gestion des événements indésirables au CHU de Nancy. Disponible sur intranet : <http://granitprod.chu-nancy.fr/ressources/charte.pdf> (page consultée le 20/07/2020)

Code de la Santé Publique. Article L5121-1. 2016

Collège National de Pharmacologie Médicale. *Anticancéreux : Les points essentiels* (2017). Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticancereux-les-points-essentiels> (page consultée le 13/08/2019)

Computer Engineering. *Chimio - Le parcours du patient en chimiothérapie* (2019). Disponible sur : <https://www.computer-engineering.fr/applications/chimio/> (page consultée le 28/02/2020)

Dambielle, K., Lepoutre, B. Observance thérapeutique à la sortie de l'hôpital. L'utilisation d'une « carte de traitement » peut l'améliorer. *Médecine*, 2010, 6(8), pp. 370-374

De Chevigny, A., Chatron, C., Morvillez, L., Prevost, V., Chédru-Legros, V. Validation d'un guide d'entretien pour le suivi des patients traités par chimiothérapie orale. *Actualit Pharm*, 2018, (578)

D'Huart, E., Vigneron, J., Lider, P., Demoré, B. Physicochemical stability of etoposide diluted at range concentrations between 0.38 and 1.75 mg/mL in polyolefin bags. *Eur J Hosp Pharm*, 2018, 27(1), pp. 43-48

Drugs.com. *Drug Interactions Checker* (2020). Disponible sur : https://www.drugs.com/drug_interactions.html (page consultée le 01/02/2020)

Dunne J. The European Regulation on medicines for paediatric use. *Paediatr Respir Rev*, 2007, 8, pp. 177-183

Duquet, N. How can the community pharmacist improve the adherence to anti-osteoporotic treatments. *J Pharm Belg*, 2015, 3, pp. 4-13

Faculté de Pharmacie de Lyon. *Impact of drug-drug interactions on drug exposure* (2019). Disponible sur : <https://www.ddi-predictor.org/> (page consultée le 01/02/2020)

Fain K, Daubresse M, Alexander GC. The Food and Drug Administration Amendments Act and postmarketing commitments. *JAMA*, 2013, 310, pp. 202-204

Fédération Hospitalière de France. *La gestion des risques en établissement de santé* (Décembre 2011). Disponible sur : <https://www.fhf.fr/Offre-de-soins-Qualite/GDR-infections-associees-aux-soins/La-gestion-des-risques-en-etablissement-de-sante> (page consultée le 08/09/2019)

Fleischhack G, Jaehde U, Bode U. Pharmacokinetics following intraventricular administration of chemotherapy in patients with neoplastic meningitis. *Clin Pharmacokinet*, 2005, 44(1), pp. 1-31

France Lymphome Espoir, Laurette Fugain, LMC France, SILLC, Société Française d'Hématologie. *Livre Blanc : L'organisation de la prise en charge des patients sous thérapies orales en hématologie* (Novembre 2016). Disponible sur : <https://www.francelymphomeespoir.fr/files/publications/documents/attachments/livre-blanc-hemopathies-malignes-2016.pdf> (page consultée le 01/01/2020)

Gaspar N, Proust S, Rachieru P, Marec-Berard P, Lervat C, Orbach D, Schmitt C. Prise en charge des douleurs associées aux méningites néoplasiques en pédiatrie. *Revue d'oncologie hématologie pédiatrique*, 2013, 1(1)

Glantz MJ, Van Horn A, Fisher R, Chamberlain MC. Route of intracerebrospinal fluid chemotherapy administration and efficacy of therapy in neoplastic meningitis. *Cancer*, 2010, 116(8), pp. 1947-52

Harris Interactive. *Les Français et leurs attentes vis-à-vis des pharmaciens* (Mars 2019). Disponible sur : https://harris-interactive.fr/wp-content/uploads/sites/6/2019/03/Rapport_Harris-Les_Francais_et_leurs_attentes_vis-a-vis_des_pharmaciens-_OCP.pdf (page consultée le 29/03/2020)

Haute Autorité de Santé. *L'évaluation des pratiques professionnelles dans le cadre de l'accréditation des établissements de santé* (Juin 2005). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_epp_juin_2005.pdf (page consultée le 08/11/2019)

Haute Autorité de Santé. *Mettre en œuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé* (Mars 2012). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/okbat_guide_gdr_03_04_12.pdf (page consultée le 08/09/2019)

Haute Autorité de Santé. *Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments* (Mai 2013b). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1104569/guide-outils-securisation-autoevaluation-administration-medicaments-partie2-mettre-en-œuvre (page consultée le 20/10/2019)

Haute Autorité de Santé. *Qu'est-ce qu'une démarche de gestion des risques ?* (Novembre 2013a). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1661166/fr/qu-est-ce-qu-une-demarche-de-gestion-des-risques (page consultée le 08/09/2019)

Haute Autorité de Santé. *Réunion de concertation pluridisciplinaire* (Novembre 2017). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-11/reunion_de_concertation_pluridisciplinaire.pdf (page consultée le 27/09/2019)

Haute Autorité de Santé. *Élaboration d'un document écrit d'information à l'intention des patients et des usagers du système de santé* (Juin 2008). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_430286/fr/elaboration-d-un-document-ecrit-d-information-a-l-intention-des-patients-et-des-usagers-du-systeme-de-sante (page consultée le 27/09/2019)

Hawcutt DB, Smyth RL. The new European Regulation on pediatric medicines: regulatory perspective. *Pediatr Drugs*, 2008, 10, pp. 143-146

Hébert, G., Minvielle, E., Di Palma, M., & Lemare, F. Quelles sont les attentes de coordination et d'accompagnement des patients français atteints de cancer vis-à-vis de leur pharmacien de ville ? *Bull Cancer*, 2018, 105(3), pp. 245-255

Hoppu K, Anabwani G, Garcia-Bournissen F, Gazarian M, Kearns GL, Nakamura H, et al. The status of paediatric medicines initiatives around the world—what has happened and what has not? *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68, pp. 1-10

Huon, J., Roux, C., Pourrat, X., Conort, O., Ferrera, F., Janoly-Dumenil, A., Lehmann, A., Ruspini, E., Allenet, B., Honoré, S., Société Française de Pharmacie Clinique. Entretien pharmaceutique : création d'un outil de synthèse des objectifs par la Société Française de Pharmacie Clinique. *Pharm Hosp Clin*, 2019, 54(4), pp. 417-423

ICU Medical. *Hazardous drug closed systems ans Needlefree Closed Systems and Closed System Transfer Devices - ChemoClave* (2006). Disponible sur : <https://www.icumed.com/products/oncology/hazardous-drug-closed-systems-and-cstds/chemoclave> (page consultée le 20/02/2020)

Infostab. *Mesna*. Disponible sur : <https://www.stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=97&IdOnglet=StabMel#InfosSupp> (page consultée le 09/02/2020)

Institut National du Cancer. *Plan Cancer 2014-2019* (2015). Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014-2019> (page consultée le 15/08/2019)

Institut National du Cancer. *Carte interactive de l'offre de soins en cancérologie* (2019c). Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Traitements-du-cancer-les-etablissements-autorises/Carte-interactive-de-l-offre-de-soins-en-cancerologie> (page consultée le 26/09/2019)

Institut National du Cancer. *Cancers des enfants et des adolescents : une organisation adaptée* (2019d). Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Cancerologie-pediatrique/Une-organisation-adaptee> (page consultée le 26/09/2019)

Institut National du Cancer. *Critères d'agrément pour la pratique du traitement des cancers des enfants et adolescents de moins de 18 ans* (2009). Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/content/download/58898/536158/file/criteresagrémentpediatrie.pdf> (page consultée le 26/09/2019)

Institut National du Cancer. *Le Plan cancer 2003-2007*. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2003-2007> (page consultée le 13/08/2019)

Institut National du Cancer. *Le Plan cancer 2009-2013*. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2009-2013> (page consultée le 13/08/2019)

Institut National du Cancer. *Missions et domaines d'intervention : qui sommes-nous ?* (2019a). Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Qui-sommes-nous/Missions> (page consultée le 13/08/2019)

Institut National du Cancer. *Synthèse - Plan cancer 2014-2019* (2019b). Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Plan-cancer-2014-2019> (page consultée le 14/08/2019)

Joret-Descout P, Bataille J, Brion F, Bourdon O, Hartmann JF et al. Attitudes and experiences of off-label prescribing among paediatricians in a French university teaching hospital. *Ann Pharm Fr*, 2016, 74(3), pp. 222-231

Journal Officiel de la République Française. Loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. 0022, 27 janvier 2016

Journal Officiel de la République Française. Arrêté du 22 juin 2001 relatif aux bonnes pratiques de pharmacie hospitalière. 152, 3 juillet 2001, p. 10612

Journal Officiel de la République Française. Arrêté du 29 mars 2007 fixant les seuils d'activité minimale annuelle applicables à l'activité de soins de traitement du cancer (2007b). 76, 30 mars 2007, p. 5963

Journal Officiel de la République Française. 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. 0090, 16 avril 2011, p. 6687

Journal Officiel de la République Française. Décision du 5 novembre 2007 relative aux bonnes pratiques de préparation (2007a). 270, 21 novembre 2007, p. 19029

Journal Officiel de la République Française. Décret n°2002-194 du 11 février 2002 relatif aux actes professionnels et à l'exercice de la profession d'infirmier. 40, 16 février 2002, p. 3040

Journal Officiel de la République Française. Décret n°2007-388 du 21 mars 2007 relatif aux conditions d'implantation applicables à l'activité de soins de traitement du cancer et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires) (2007c)

Journal Officiel de la République Française. Décret n°2008-1121 du 31 octobre 2008 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale

Journal Officiel de la République Française. Décret n°2010-1029 du 30 août 2010 relatif à la politique du médicament et des dispositifs médicaux stériles dans les établissements de santé. Décret n°2010-1029 du 30 août 2010 relatif à la politique du médicament et des dispositifs médicaux stériles dans les établissements de santé. 0203, 2 septembre 2010, p. 16010

Journal Officiel de la République Française. Décret n°2010-1408 du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé. 0265, 16 novembre 2010, p. 20428

Journal Officiel de la République Française. Décret n°2017-584 du 20 avril 2017 fixant les modalités d'application du contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins. 0095, 22 avril 2017

Journal Officiel de la République Française. Loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. 0167, 22 juillet 2009 p. 12184

Lam, M., Cheung, N. Impact of oncology pharmacist-managed oral anticancer therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. *J Oncol Pharm Pract*, 2016, 22(6), pp. 741-748

Lamy, V., Rey, C., Franchon, E., Laramas, M., Charlety, D., Rebischung, C., Pégourié, B., Calop J., Cahn, J-Y., Allenet, B. Quelles attentes des patients souffrant de cancers en hôpital de jour en termes d'information sur leur traitement ? *Pharm Hosp*, 2010, 45(4), pp. 183-190

Michaut, C. *Vulgarisation scientifique : Mode d'emploi* (2014). EDP scientifique.

Ministère de la Santé de la Population et de la réforme hospitalière. Circulaire n°019 du 19 juillet 1997 relative à la manipulation des médicaments (1997)

Ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative. Avis du 20 juin 2008 relatif aux critères d'agrément des établissements pratiquant la cancérologie (2008)

Ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées. Circulaire DHOS/E 2/E 4 n°2004-176 du 29 mars 2004 relative aux recommandations pour la mise en place d'un programme de gestion des risques dans les établissements de santé (2004a)

Ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées. Recommandations pour l'élaboration et la mise en oeuvre d'un programme de gestion des risques dans les établissements de santé (2004b)

Ministère de l'emploi, du travail et de la santé; Ministère des solidarités et de la cohésion sociale. Circulaire DGOS/PF2 n° 2011-416 du 18 novembre 2011 (2011)

Ministère du travail, de l'emploi et de la santé; Ministères des solidarités et de la cohésion sociale. Circulaire DGOS/PF2 n°2012-72 du 14 février 2012 relative au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse dans les établissements de santé (2012)

Ministère des solidarités, de la santé et de la famille. Circulaire DHOS/SDO no 2005-101 du 22 février 2005 (2005)

Moon, J., Sohn, S., Kim, S., Park, S., Yoon, S., Kim, I.H., Kim, H.J., Kim, Y.K., Min, Y.H., Cheong, J.W., Kim, J.S., Jung, C.W., Kim, D.H. Patient counseling program to improve the compliance to imatinib in chronic myeloid leukemia patients. *Med Oncol*, 2012, 29(2), pp. 1179-1185

Morgan, K., Muluneh, B., Deal, A., Amerine, L. Impact of an integrated oral chemotherapy program on patient adherence. *J Oncol Pharm Pract*, 2017, pp. 1-5

Muluneh, B., Deal, A., Alexander, M., Keisler, M., Markey, J., Neal, J., Bernard, S., Valgus, J., Dressler, L. Patient perspectives on the barriers associated with medication adherence to oral chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract*, 2016, 24, pp. 98-109

Nahata MC. New regulations for pediatric labeling of prescription. *Ann Pharmacother*, 1996, 30, pp. 1032-1033

Olmos-Jiménez R, Espuny-Miró A, Cárceles-Rodríguez C, Sacramento Díaz-Carrasco M. Practical aspects of the use of intrathecal chemotherapy. *Farm Hosp*, 2017, 41(1), pp. 105-129

Omedit Bretagne. *Fiches médicaments par voie orale contre le cancer (VOC)* (2020). Disponible sur : <https://www.omeditbretagne.fr/anti-cancereux/protocoles-amm-et-rtu/> (page consultée le 24/05/2020)

Omedit Centre. *Nos publications* (2012). Disponible sur : http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/3607/4888/4894.pdf (page consultée le 01/10/2019)

Omedit Centre. *Erreur d'administration par injection intrathécale au lieu de la voie intraveineuse - "Never Event voie intrathécale"* (2013). Disponible sur : http://www.omedit-centre.fr/intrathecale_web_web/co/caracteristiques_traitement.html (page consultée le 16/02/2020)

Omedit Centre. *Bonnes Pratiques d'utilisation d'une Chambre à Cathéter Implantable* (Septembre 2014). Disponible sur : http://www.omedit-centre.fr/chambreimplantable_web_gen_web/co/activiteapprentissage_3.html (page consultée le 20/10/2019)

OncoBretagne. *Outils du réseau POHO* (2012). Disponible sur : <https://www.oncobretagne.fr/reseaux-partenaires/oncopediatrie-poho/outils-du-reseau/> (page consultée le 22/07/2020)

Oncolor. *Cahier des charges des Unités Centralisées en Pharmacie* (Août 2009). Disponible sur : http://www.oncolor.org/wp-content/uploads/2011/05/qual_cahier_charges_pharmacies.pdf (page consultée le 20/09/2019)

Ordre National des Pharmaciens. *DP et DMP : deux outils complémentaires* (2018). Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/DP-et-DMP-deux-outils-complementaires> (page consultée le 03/07/2020)

Orphanet - Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins. *Syndrome de Li-Fraumeni* (2014). Disponible sur : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=524 (page consultée le 18/04/2020)

Palmaro A, Bissuel R, Renaud N, Durrieu G, Escourrou B, et al. Off-Label Prescribing in Pediatric Outpatients. *Pediatrics*, 2015, 135(1), pp. 49-58

Peng, Y., Wang, H., Fang, Q., Xie, L., Shu, L., Sun, W., Liu, Q. Effectiveness of Mobile Applications on Medication Adherence in Adults with Chronic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Manag Care Spec Pharm*, 2020, 26(4), pp. 550-561

Perry, T., Marshall, A., Berlinski, A., Rettiganti, M., Brown, R., Randle, SM., Luo, C., Bian, J. Smartphone-based vs paper-based asthma action plans for adolescents. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2017, 118(3), pp. 298-303

Peyrl A, Sauermann R, Traunmueller F, Azizi AA, Gruber-Olipitz M, Gupper A, & Slavic I. Pharmacokinetics and safety of intrathecal liposomal cytarabine in children aged <3 years. *Clin Pharmacokinet*, 2009, 48(4), pp. 265-71

Pharmacie des Hôpitaux de Genève. *Administration par voie épidurale ou intrathécale* (2014). Disponible sur : https://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/voies_it.pdf (page consultée le 19/02/2020)

Plana, P., Leger, K., Fonteneau, M., Cretu, S., Perriat, S., Canonge, J., Puisset, F. *La performance de prélèvement d'une seringue est-elle liée à son volume ?* (2019). Communication présentée au congrès Gerpac, Hyères, 2/3/4 Octobre 2019

Raynor, D. Consumer Medicines Information in Europe ; learnings from research, policy and practice. (U. o. Leeds, Éd.) (2015). Disponible sur : <https://slideplayer.com/slide/8181410/> (page consultée le 29/03/2020)

Réseau d'Hématologie du Limousin. *Livret d'information sur la chimiothérapie orale* (2010). Disponible sur : <https://hemato.chu-limoges.fr/hematolim/LinkClick.aspx?fileticket=uRjS75J9tSo%3D&tabid=187&portalid=0&mid=436> (page consultée le 01/10/2019)

Ribeiro V, Poullain S, Saizy-Callaert S, Thébault A. *Sécurisation de la préparation des seringues de Méthotrexate hors unité centralisée* (2008). Disponible sur : <https://www.euro-pharmat.com/communications-affichees/2968-8-51-securisation-de-la-preparation-des-seringues-de-methotrexate-hors-unite-centralisee> (page consultée le 20/02/2020)

Saria M. *The Cost of Safety: Closed System Transfer Devices - Abstract Accepted at the International Forum on Quality & Safety in Healthcare*. Amsterdam 2011

Schlatter J, Nguyen D, Zamy M, Kabiche S, Fontan JE, Cisternino S. Safety of intrathecal route: focus to methylprednisolone acetate (Depo-Medrol) use. *Eur Spine J*, 2017, 28(1), pp. 21-30

Simons, S., Ringsdorf, S., Braun, M., Mey, U., Schwindt, P., Ko, Y., Schmidt-Wolf, I., Kuhn, W., Jaehde, U. Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care. *Support Care Cancer*, 2011, 19, pp. 1009-1018

Société Française de Pharmacie Oncologique. *Adaptations des ressources liées à la pharmacie oncologique*. (Juillet 2019). Disponible sur : https://www.sfpo.com/wp-content/uploads/2015/05/Recommandations_v2.11-%C3%A0-publier.pdf (page consultée le 20/04/2020)

Société Française de Pharmacie Oncologique. *Oncolien*. Disponible sur : <https://oncolien.sfpo.com/> (page consultée le 24/05/2020)

Spoelstra, S., Given, B., Given, C., Grant, M., Sikorskii, A., You, M., Decker, V. An Intervention to Improve Adherence and Management of Symptoms for Patients Prescribed Oral Chemotherapy Agents. *Cancer Nurs*, 2013, 36(1), pp. 18-28

Stein, J., Arnoux, L.-A., Le Deroff-Poupeau, C., Perdreau, S., Demoré, B. *Retour d'expérience de l'utilisation du dossier pharmaceutique*. Communication présentée au congrès Hopipharm, Strasbourg, 2020

Suydam LA, Kubic MJ. FDA's implementation of FDAMA: an interim balance sheet. *Food Drug Law J*, 2001, 56, pp. 131-135

The International Pharmacopoeia, Seventh Edition. Monographs: Dosage forms: General monographs: Parenteral preparations (2014). Disponible sur : <https://apps.who.int/phint/en/p/docf/> (page consultée le 29/07/2020)

Uchiyama A. Pediatric clinical studies in Japan: regulations and current status. *Appl Clin Trials*, 2002, 11, p. 57

Université de Liverpool. *Interaction Checker* (2020). Disponible sur : <https://cancer-druginteractions.org/checker> (page consultée le 01/02/2020)

Union régionale des professionnels de santé Pharmaciens Pays de la Loire. *MSSANTE : Les messageries réservées aux professionnels de santé* (Mars 2019). Disponible sur : https://urpspharmaciens-pdl.com/wp-content/uploads/2019/11/coordinationsoins_mss.pdf (page consultée le 28/03/2020)

Vidal. *Classification pharmacothérapeutique Vidal - Antinéoplasiques*. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/classifications/vidal/> (page consultée le 24/03/2020)


Ward RM, Kauffman R. Future of pediatric therapeutics: reauthorization of BPCA and PREA. *Clin Pharmacol & Ther*, 2007, 81, pp. 477-479

Yang BM, Bae EY, & Kim J. Economic evaluation and pharmaceutical reimbursement reform in South Korea's National Health Insurance. *Health Aff (Millwood)*, 2008, 27, pp. 179-187


Yang Y, Su GC. A comparative study between WHO essential medicines for children and pediatric medicines in the national essential drug list of China. *Chin Pharm J*, 2011, 22, pp. 2994-2998

ANNEXES

Annexe I : Fiche de contrôle et d'enregistrement de la double lecture de l'étiquette, au lit du malade, juste avant l'administration de cytotoxiques par voie intrathécale/intraventriculaire



**Fiche de contrôle et d'enregistrement
de la double lecture de l'étiquette, au lit du malade,
juste avant l'administration de cytotoxiques
par voie intrathécale**



ATTENTION :
Pour effectuer ce contrôle, vous devez impérativement utiliser le protocole de traitement (plan d'administration du logiciel CHIMIO). Ne vous basez sur aucun autre document.

Personnes concernées : Médecins, Internes, Externes et Infirmiers participant à l'administration intrathécale

Etiquette du patient

Double lecture à voix haute de l'étiquette du produit
A réaliser en présence de deux personnes

Vérifier la correspondance entre les mentions de l'étiquette de la préparation du médicament et celles du protocole (cocher les cases)

	Cytarabine	Méthotrexate	Hydrocortisone
Nom et prénom du patient			
Nom du produit			
Dose			
Voie d'administration			
La date du jour indiquée sur l'étiquette correspond à la date d'administration du protocole	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>


Date : _____ Heure : _____

Personnes ayant effectué la double lecture	Nom	Qualification	Signature
Médecin responsable de l'injection			
Deuxième lecteur			

DOCUMENT A CONSERVER DANS LE DOSSIER DU PATIENT

Document validé par la COMEDIMS le 14 septembre 2009

Annexe II : Fiche de double contrôle

	Applicable le : 30/08/2016	Réf : PHAR130-FORM-0007	Version : 1
	Formulaire Traçabilité de la double vérification avant administration d'une chimiothérapie intraveineuse		Approbateur Carole CRETIN, Clotilde LATARCHE

Identification du patient <i>Coller étiquette d'identification</i> Nom : Prénom : Date de naissance : Sexe :
--

Nom du médicament (DCI ou nom commercial) :

Application du mode dégradé :

Cause :



Identité + Signature 1 ^{er} professionnel :	date :	heure :
Identité + Signature 2 nd professionnel :	date :	heure :

Vérifications	Préparation	
	1 ^{er} professionnel	2 nd professionnel
Appliquer la procédure de double vérification de la prescription/préparation		
Dans la salle de soins		
Validation du prescripteur sur le plan d'administration	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Identité du patient entre la prescription et la préparation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dénomination du produit entre la prescription et la préparation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Validité de la péremption de la préparation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dosage du produit entre la prescription et de la préparation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Date d'administration du produit entre la prescription et la préparation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Programmation des intervalles sur le plan d'administration	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Proposition du débit (1 ^{er} professionnel)/validation du débit proposé (2 nd professionnel)	Débit proposé :	<input type="checkbox"/>
Dans la chambre du patient (ou le sas en cas d'isolement)		
Identité du patient au moment de la pose	<input type="checkbox"/>	
Débit programmé	

Conformité des critères de vérification : 1 ^{er} professionnel : 2 nd professionnel : Oui <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non* <input type="checkbox"/> Non* <input type="checkbox"/> *Si non, ne pas administrer , un avis médical est nécessaire Personne contactée :	
---	--

Remarque :

Annexe III : Fiche de recueil – Observations des pratiques des IDE en service d'onco-hématologie pédiatrique

	Fiche de recueil – Observations des pratiques des IDE en service d'onco-hématologie pédiatrique <u>CHIMIOThERAPIE INJECTABLE</u>	
Date de l'observation :		
IDE observée		
NOM Prénom		
Secteur	<input type="checkbox"/> Secteur 1 <input type="checkbox"/> Secteur 2 <input type="checkbox"/> HDJ	
Qualification	<input type="checkbox"/> Equipe habituelle <input type="checkbox"/> Equipe secours	
Ancienneté		
Médicament injecté		
DCI du médicament		
Dose		
Volume (mL)		
Voie d'administration	<input type="checkbox"/> Intraveineuse lente <input type="checkbox"/> Intraveineuse directe <input type="checkbox"/> Intramusculaire <input type="checkbox"/> Sous-cutanée <input type="checkbox"/> Intrathécale <input type="checkbox"/> Intraventriculaire	
Durée d'administration		
Dispositif de perfusion	<input type="checkbox"/> Seringue avec prolongateur <input type="checkbox"/> Seringue sans prolongateur <input type="checkbox"/> Poche avec perfuseur (type : _____) <input type="checkbox"/> Poche sans perfuseur <input type="checkbox"/> Poche sans perfuseur avec adaptateur filtre ICU	
Contrôle à réception		
L'IDE a-t-elle vérifié l'adéquation entre le contenu de la caisse et la fiche de traçabilité de la pharmacie présente sur la caisse ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non vu	
L'IDE a-t-elle vérifié l'adéquation entre la préparation reçue et la prescription médicale (dispositif, molécule, volume, identité du patient...) ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
En cas de différence constatée entre la préparation reçue et la prescription médicale, quelle attitude est adoptée ?	<input type="checkbox"/> Appel à la pharmacie <input type="checkbox"/> Validation avec le médecin et modification sur le plan d'administration <input type="checkbox"/> Modification sur le plan d'administration sans concertation avec le médecin <input type="checkbox"/> Autre : _____ <input type="checkbox"/> Non applicable	
Quelle différence est constatée ?		
Un double contrôle a-t-il été effectué avec la fiche de traçabilité du service (préparation, débit...) ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Si oui	Par qui ?	<input type="checkbox"/> Autre IDE <input type="checkbox"/> Médecin senior <input type="checkbox"/> Interne <input type="checkbox"/> Autre : _____

Si poche sans perfuseur : purge du perfuseur

Quel perfuseur est utilisé ?		<input type="checkbox"/> VL ST 00 <input type="checkbox"/> VL ON 70 <input type="checkbox"/> MS10 <input type="checkbox"/> MS70 <input type="checkbox"/> Perfuseur classique <input type="checkbox"/> Autre :
Une purge du perfuseur est-elle réalisée ?		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Si non	Pourquoi ?	
Si oui	Avec quel solvant ?	<input type="checkbox"/> Chlorure de sodium 0,9% <input type="checkbox"/> Glucose 5% <input type="checkbox"/> Cytotoxique <input type="checkbox"/> Autre :
	Pourquoi ce solvant ?	<input type="checkbox"/> Solvant utilisé dans la préparation <input type="checkbox"/> Pas de retard pour la fin de la perfusion <input type="checkbox"/> Autre :
	Avec quel volume ?	<input type="checkbox"/> Environ 20 mL (tubulure du perfuseur) <input type="checkbox"/> Autre :
	Pourquoi ce volume ?	<input type="checkbox"/> Volume de la tubulure du perfuseur <input type="checkbox"/> Calcul précis (lequel ? :) <input type="checkbox"/> Volume arbitraire, choisi par l'IDE <input type="checkbox"/> Consigne donnée par un document (lequel ? :) <input type="checkbox"/> Consigne orale <input type="checkbox"/> Autre : <input type="checkbox"/> Ne sait pas
	Avec quel débit ?	<input type="checkbox"/> Libre avec la roulette, doucement <input type="checkbox"/> Libre avec la roulette, franc <input type="checkbox"/> Autre :
	Pourquoi ce débit ?	<input type="checkbox"/> Calcul précis (lequel ? :) <input type="checkbox"/> Débit arbitraire, choisi par l'IDE <input type="checkbox"/> Consigne donnée par un document (lequel ? :) <input type="checkbox"/> Consigne orale <input type="checkbox"/> Autre : <input type="checkbox"/> Ne sait pas
	Quel matériel de protection du personnel est utilisé ?	<input type="checkbox"/> Gants <input type="checkbox"/> Masque <input type="checkbox"/> Surblouse <input type="checkbox"/> Lunettes de protection <input type="checkbox"/> Aucun matériel
	Un lavage des mains a-t-il été réalisé ?	<input type="checkbox"/> Oui, au savon doux <input type="checkbox"/> Oui, au soluté hydro-alcoolique <input type="checkbox"/> Non
	A quel moment le perfuseur purgé est-il connecté à la poche de chimiothérapie ?	<input type="checkbox"/> Dans la salle de soin infirmier, sur paillasse <input type="checkbox"/> Dans la chambre du patient (sans pompe) <input type="checkbox"/> Dans la chambre du patient, avant placement de la tubulure dans la pompe <input type="checkbox"/> Dans la chambre du patient, après placement de la tubulure dans la pompe <input type="checkbox"/> Autre :
Un problème est-il survenu lors de la purge ?		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Si oui	Lequel ?	
	Comment a-t-il été résolu ?	

Préparation du matériel à amener en chambre

Un chariot est-il utilisé pour emmener le matériel en chambre ?		<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Si oui	Le chariot est-il nettoyé au solvant détergent-désinfectant avant d'y poser le matériel ?	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non applicable
	Le matériel est-il posé sur un champ stérile sur le chariot ?	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non applicable
Si non	Comment le matériel est-il emmené ?	<input type="checkbox"/> Dans un plateau plastique non stérile	
		<input type="checkbox"/> Dans un plateau plastique stérile	
		<input type="checkbox"/> Directement dans les mains	
		<input type="checkbox"/> Autre :	
La préparation est-elle laissée dans son suremballage jusqu'à la chambre du patient		<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non

Contrôle de l'identité du patient en chambre

L'identité du patient a-t-elle été contrôlée en chambre ?		<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Si oui	Par quel moyen ?	<input type="checkbox"/> Contrôle du bracelet du patient	
		<input type="checkbox"/> Demande d'identité au patient	
Si non	Pourquoi ?	<input type="checkbox"/> Autre :	
		<input type="checkbox"/> L'IDE a l'habitude de s'occuper du patient et le connaît	
		<input type="checkbox"/> Autre :	

Modalités d'administration

Le retour sanguin sur le cathéter est-il vérifié ?		<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
L'horaire d'administration est-il respecté ?		<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Si non	Pourquoi ?	<input type="checkbox"/> Horaire arbitraire prescrit par le médecin	
		<input type="checkbox"/> Attente de résultats biologiques	
		<input type="checkbox"/> Autre :	
Où la préparation est-elle branchée ?		<input type="checkbox"/> Directement sur le cathéter central	
		<input type="checkbox"/> Sur la rampe	
		<input type="checkbox"/> Autre :	
Si une rampe est utilisée, les robinets sont-ils manipulés avec des compresses imbibées d'antiseptique ?		<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non applicable
Un lavage des mains a-t-il été réalisé ?		<input type="checkbox"/> Oui, au savon doux	
		<input type="checkbox"/> Oui, au soluté hydro-alcoolique	
		<input type="checkbox"/> Non	
Quel matériel de protection du personnel est utilisé ?		<input type="checkbox"/> Gants <input type="checkbox"/> Masque <input type="checkbox"/> Surblouse	
		<input type="checkbox"/> Lunettes de protection <input type="checkbox"/> Aucun matériel	
Quelle longueur de tubulure y a-t-il entre la préparation et le patient ?		<input type="checkbox"/> 20 mL du perfuseur + 12 mL entre rampe et cathéter	
		<input type="checkbox"/> 3 mL du prolongateur + 12 mL entre rampe et cathéter	
		<input type="checkbox"/> Autre :	
Une pompe est-elle utilisée ?		<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non applicable
Quel débit est programmé ?			
Si l'heure de fin de perfusion prévue au début approche et que l'IDE voit que la perfusion ne sera pas terminée à temps, une manipulation est-elle faite ?		<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non applicable
Si oui	Laquelle ?	<input type="checkbox"/> Accélération du débit	
		<input type="checkbox"/> Arrêt de la perfusion avant la fin de la poche	
		<input type="checkbox"/> Autre :	
Si oui	Qui prend la décision ?	<input type="checkbox"/> L'IDE seule	
		<input type="checkbox"/> L'IDE en concertation avec le médecin	
		<input type="checkbox"/> Autre :	

Le débit est-il modifié au cours de la perfusion ?		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Si oui	Pourquoi ?	<input type="checkbox"/> Retard sur l'heure de fin de perfusion prévue donc besoin d'accélérer le débit <input type="checkbox"/> Modification prévue dans le protocole <input type="checkbox"/> Autre :
	A quel moment ce débit est-il modifié ?	
	Quel est le nouveau débit ?	
La durée de perfusion est-elle modifiée ?		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Si oui	Pourquoi ?	
	Quelle est cette nouvelle durée ?	

Rinçage

Le prolongateur/la tubulure est-il/elle rincé(e) ?		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non applicable
Si non, pourquoi ?		
Si oui	Avec quel solvant ?	<input type="checkbox"/> Chlorure de sodium 0,9% <input type="checkbox"/> Glucose 5% <input type="checkbox"/> Autre :
	Pourquoi ce solvant ?	<input type="checkbox"/> Solvant utilisé dans la préparation <input type="checkbox"/> Autre :
	Avec quel volume ?	<input type="checkbox"/> Environ 20 mL <input type="checkbox"/> Autre :
	Pourquoi ce volume ?	<input type="checkbox"/> Volume de la tubulure du perfuseur <input type="checkbox"/> Calcul précis (lequel ? :) <input type="checkbox"/> Volume arbitraire, choisi par l'IDE <input type="checkbox"/> Consigne donnée par un document (lequel ? :) <input type="checkbox"/> Consigne orale <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Autre :
	Avec quel débit ?	
	Pourquoi ce débit ?	<input type="checkbox"/> Débit utilisé pour l'administration du cytotoxique <input type="checkbox"/> Calcul précis (lequel ? :) <input type="checkbox"/> Débit arbitraire, choisi par l'IDE <input type="checkbox"/> Consigne donnée par un document (lequel ? :) <input type="checkbox"/> Consigne orale <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Autre :
	Quel matériel de protection du personnel est utilisé ?	<input type="checkbox"/> Gants <input type="checkbox"/> Masque <input type="checkbox"/> Surblouse <input type="checkbox"/> Lunettes de protection <input type="checkbox"/> Aucun matériel
Si oui et seringue avec prolongateur	Comment le rinçage est-il effectué ?	<input type="checkbox"/> Utilisation du robinet sur le prolongateur <input type="checkbox"/> Déconnexion au niveau de l'embase de la seringue <input type="checkbox"/> Autre :
Si oui et poche	Comment le rinçage est-il effectué ?	<input type="checkbox"/> Déconnexion du perfuseur percuté au niveau de la poche <input type="checkbox"/> Déconnexion au niveau de l'adaptateur <input type="checkbox"/> Autre :
Si oui et poche fournie sans perfuseur	Une désinfection avec antiseptique alcoolique est-elle faite avant et après chaque utilisation de l'adaptateur ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non applicable

Gestion des déchets

Dans quel délai la seringue/la poche est-elle jetée ?	<input type="checkbox"/> Immédiatement après avoir branché le rinçage <input type="checkbox"/> Autre :
Où la seringue/la poche est-elle jetée ?	<input type="checkbox"/> Poubelle jaune DASRI <input type="checkbox"/> Poubelle ménagère <input type="checkbox"/> Autre : <input type="checkbox"/> Préparation non jetée

Pratique particulière**Question complémentaire**

Selon l'IDE, est-il plus pratique que cette préparation soit réalisée :

- En poche En seringue Indifférent

Pourquoi ? :

Annexe IV : Questionnaire à destination des IDE en service d'onco-hématologie pédiatrique



Questionnaire à destination des IDE en service d'onco-hématologie pédiatrique



CHIMIOThERAPIE

Dans le cadre de ma thèse portant sur l'optimisation et la sécurisation du circuit des chimiothérapies à l'hôpital d'enfants, j'ai besoin de votre participation à ce questionnaire (en plus d'un audit observationnel que j'ai pu réaliser avec vous).

Ce questionnaire a pour but de faire réfléchir sur les pratiques des IDE afin de faciliter leur travail, diminuer les risques et gagner du temps. Ce n'est pas un questionnaire sur les connaissances mais une interrogation sur la pratique quotidienne et sa faisabilité. Il n'y a pas de bonne ou mauvaise réponse.

Si vous n'avez pas d'idée sur la question, dites-le simplement ce n'est pas grave mais toute réponse nous aidera à améliorer vos conditions de travail. Vous pouvez compléter ce questionnaire que vous fassiez partie de l'équipe habituelle ou de l'équipe secours. Plus vos réponses sont nombreuses, mieux c'est.

Merci pour votre participation.

Justine Wicky, interne en Pharmacie

IDE interrogée

NOM Prénom <i>(utile si besoin d'informations complémentaires par rapport à vos réponses)</i>	
Secteur	<input type="checkbox"/> Secteur 1 <input type="checkbox"/> Secteur 2 <input type="checkbox"/> HDJ
Qualification	<input type="checkbox"/> Equipe habituelle <input type="checkbox"/> Equipe secours
Ancienneté	

Questions

- Serait-il plus pratique de préparer une seringue de 96h pour les blocs de Cytarabine (leucémie aiguë) préparés actuellement en 4 seringues de 24h ?
 Oui Pas d'avis sur la question
 Non ⇒ Si non, pourquoi :
- Avez-vous eu une sensibilisation sur les risques lors de l'administration d'une chimiothérapie que ce soit par voie injectable ou par voie orale ?
 Oui
 Non ⇒ Si non, aimeriez-vous en avoir une : Oui, ce serait utile Non, pas besoin
- Etes-vous à l'aise avec la préparation des seringues pour voie orale de chimiothérapie (XALUPRINE® par exemple) ?
 Oui
 Non ⇒ Si non, pourquoi :

4. Serait-il plus pratique pour vous que les seringues pour voie orale soient préparées à la pharmacie ?

Oui ⇒ Si oui, pourquoi :

Non ⇒ Si non, pourquoi :

Pas d'avis sur la question

5. Existe-t-il une préparation de chimiothérapie injectable, pour laquelle, vous rencontrez de façon quasi systématique un problème quelconque ?

Oui ⇒ Si oui, quelle préparation :

quel type de problème :

comment le résolvez-vous : appel médecin appel pharmacien

autre :

quelle mesure, selon vous, pourrait-on prendre pour y remédier :

Non

6. Avez-vous déjà administré une perfusion de Dimutuximab (QARZIBA®, neuroblastome) ou de Blinatumomab (BLINCYTO®, leucémies aiguës) ?

Oui

Non

7. Si vous avez répondu « oui » à la question 6, avez-vous rincé la tubulure entre plusieurs poches préparées par la Pharmacie ?

Oui

Non

8. Si vous avez répondu « oui » à la question 6, avez-vous rencontré un quelconque problème lors de l'administration ?

Oui ⇒ Si oui, quel était ce problème : débit purge rinçage durée de perfusion

autre :

comment l'avez-vous résolu : appel médecin appel pharmacien

autre :

Non

Expression libre : Vos questions et remarques

Vous pouvez noter ici toutes vos questions et/ou vos remarques que j'analyserai avec attention à la pharmacie. C'est la partie qui peut être la plus constructive car nous ne pouvons pas penser à tout. C'est pourquoi il est important que vous me fassiez part de tout ce qui vous vient en tête. Je répondrai à chacune de ces questions/remarques de la façon la plus adaptée.

Je vous laisse également mon mail en cas de besoin : j.wicky@chru-nancy.fr

Annexe V : Fiche de recueil – Observation des pratiques des pharmaciens

Date				
Pharmacien				
DCI	Protocole	Solvant	Dispositif	Volume

	Conforme	Non conforme	Modifications nécessaires	Commentaires
Validation				
Validation selon historique patient				
Décalage date ou heure				
Validation posologie				
Validation volume				
Modification volume ? (O/N)				
Modification dispositif ? (O/N)				
Edition fiche de fabrication				
Autocontrôle fiche de fabrication				
Modification manuelle mode opératoire				
Modification manuelle date / heure				
Modification manuelle volume / dispositif				
Nécessité recours Excel/Olympe? (O/N)				
Préparation				
DCI / spécialités				
Perfuseurs / prolongateurs				
Volumes				
ITHEC : solvants				
Contrôle analytique				
DCI / spécialités				
Perfuseurs / prolongateurs				
Préparation conforme (dosage < +/-10%)				
Contrôles organoleptiques / Libération				
Contrôle volumes				
Contrôle spécialités				
Contrôle DM				
Contrôle étiquettes et numéro ordonnancier				
ITHEC : contrôle solvants				
Contrôle CR résultat analytique				

Autres remarques

Annexe VI : Questionnaire à destination des pharmaciens de l'UCPC



Questionnaire à destination des Pharmaciens de l'UCPC



Dans le cadre de ma thèse portant sur l'optimisation et la sécurisation du circuit des chimiothérapies à l'hôpital d'enfants, j'ai besoin de votre participation à ce questionnaire.

Ce questionnaire a pour but de standardiser les pratiques de chaque pharmacien et sécuriser le circuit des chimiothérapies destinées à l'onco-hématologie pédiatrique. Ce n'est pas un questionnaire sur les connaissances mais une interrogation sur la pratique quotidienne et sa faisabilité. Il n'y a pas forcément de bonne ou mauvaise réponse. Parfois, plusieurs choix sont possibles !

Merci pour votre participation.

Justine Wicky, interne en Pharmacie

IDE interrogée

NOM Prénom <i>(utile si besoin d'informations complémentaires par rapport à vos réponses)</i>	
Qualification	
Ancienneté à l'UCPC	

Questions

1. Sur une ordonnance en cours, en cas de réduction de doses, où tracez-vous cette modification ?
 - Sur l'ordonnance
 - Dans le dossier patient
 - Autre, précisez : _____
2. Pour la validation d'une ordonnance de chimiothérapies destinées à la voie intrathécale, sortez-vous systématiquement le dossier de chimiothérapie du patient ?
 - Oui → Si oui, que contrôlez-vous ? Détaillez : _____
 - Non
3. Une préparation de MYLOTARG® est destinée à l'Onco-hématologie secteur 2. Quel dispositif médical utilisez-vous ?
 - Pas de perfuseur, pas de filtre
 - Perfuseur avec filtre 0,22 µm (« Codan »)
 - Perfuseur avec filtre 0,22 µm pour pompe Volumat ON 70 ou Optima MS70
 - Adaptateur avec filtre 0,22 µm ICU

4. Vous validez une ordonnance dans le protocole HE - EUROEWING 2012 VDC - IE v4.0, pour un enfant dont la surface corporelle est 1,3 m². La posologie du cyclophosphamide est arrondie par le prescripteur à 1600 mg. La concentration de l'Endoxan® étant de 20 mg/ml, cela fait un volume à prélever de 80 mL. Le protocole est paramétré avec une poche de NaCl 0,9% 100 mL. Que faites-vous ?

- Je laisse en poche de 100 mL
- Je modifie et prépare en poche de 250 mL sans prévenir le service (médecin/IDE)
- Je modifie et prépare en poche de 250 mL en prévenant le service (médecin/IDE)
- Autre choix, précisez : _____

5. Vous validez une ordonnance de cytarabine haute dose 2000 mg /m² (comme dans le protocole HE - CAALL F01 - T-HR -c- VANDA par exemple) pour un enfant de 0,7 m² soit une posologie de 1400 mg. Le protocole concerné est paramétré en utilisant une poche de 250 mL de G5%. La cytarabine étant à une concentration habituelle de 100 mg/ml, le volume de cytarabine à prélever est de 1,4 mL. Que faites-vous ?

- Je laisse en poche de 250 mL
- Je modifie et prépare en seringue sans prévenir le service (médecin/IDE)
- Si oui, précisez le volume de la seringue : _____
- Je modifie et prépare en seringue en prévenant le service (médecin/IDE)
- Si oui, précisez le volume de la seringue : _____
- Autre choix, précisez : _____

6. Vous validez une ordonnance de Vincristine ou Vinblastine hebdomadaire (enfant de plus de 10 kg). Précisez quelle est votre pratique :

- J'édite la fiche de fabrication que je donne au préparateur. Si la préparation est jugée non conforme lors du contrôle analytique, je la relance à l'identique
- J'édite la fiche de fabrication que je donne au préparateur. Si la préparation est jugée non conforme lors du contrôle analytique, je la relance en modifiant le mode opératoire pour préparer à partir d'une poche vide
- J'édite la fiche de fabrication et je modifie d'emblée le mode opératoire pour préparer à partir d'une poche vide

7. Avez-vous déjà validé une ordonnance de Dinutuximab (QARZIBA®, neuroblastome) ?

- Oui → Si oui, êtes-vous à l'aise avec ses modalités de préparation : _____
- Non

8. Existe-t-il une préparation/un protocole pour laquelle/lequel vous rencontrez systématiquement un problème ?

Oui → Si oui, précisez la difficulté rencontrée : _____

Non

Expression libre : Vos questions et remarques

Précisez toute remarque / proposition / difficulté qui vous semble importante concernant le circuit des chimiothérapies destinées à l'Onco-hématologie pédiatrique :

Annexe VII : Affiche « Conduite à tenir en cas d'incident lié à la manipulation des cytotoxiques »



CONDUITE À TENIR EN CAS D'INCIDENT LIÉ À LA MANIPULATION DES CYTOTOXIQUES



EN CAS DE BRIS DE FLACON



- ✓ Isoler la zone
- ✓ Se protéger : mettre une blouse, un masque, une paire de lunettes protectrices et des gants (deux paires)
- ✓ Absorber les formes liquides avec de la cellulose (humidifiée pour les formes sèches)
- ✓ Jeter : mettre l'ensemble du matériel utilisé ainsi que les débris dans le fût dédié
- ✓ Décontaminer l'endroit avec un détergent désinfectant (ne pas utiliser d'eau de Javel qui peut entraîner la formation de dérivés toxiques)
- ✓ Enlever les protections : jeter masque et gants dans le fût dédié, blouse dans le sac à linge.
- ✓ Nettoyer les lunettes à l'aide d'un détergent désinfectant
- ✓ Se laver les mains

EN CAS DE FUITE



- ✓ Isoler la zone
- ✓ Se protéger : mettre une blouse, un masque, une paire de lunettes protectrices et des gants (deux paires)
- ✓ Absorber les formes liquides avec de la cellulose
- ✓ Jeter : mettre l'ensemble du matériel utilisé dans le fût dédié
- ✓ Décontaminer l'endroit avec un détergent désinfectant (ne pas utiliser d'eau de Javel qui peut entraîner la formation de dérivés toxiques)
- ✓ Enlever les protections : jeter masque et gants dans le fût dédié, blouse dans le sac à linge.
- ✓ Nettoyer les lunettes à l'aide d'un détergent désinfectant
- ✓ Se laver les mains

EN CAS DE PROJECTION SUR LES VÊTEMENTS



- ✓ Ôter immédiatement les vêtements souillés
- ✓ Jeter : placer les vêtements dans un sac à linge prévu pour le linge contaminé

EN CAS DE PROJECTION OCULAIRE



- ✓ Laver immédiatement l'œil à l'eau du robinet pendant au moins 5 minutes ou utiliser une solution ophtalmique saline isotonique

EN CAS DE CONTACT CUTANÉ



- ✓ Rincer immédiatement et de façon abondante à l'eau du robinet pendant au moins 5 minutes
- ✓ Laver au savon doux et rincer
- ✓ Utiliser une pommade adoucissante neutre type Cold Cream
- ✓ Surveiller la zone touchée pendant 3 semaines

EN CAS DE PIQÛRE



- ✓ Laver à l'eau puis au savon la zone piquée
- ✓ Rincer abondamment

Dans tous les cas, faire une DÉCLARATION D'ACCIDENT DU TRAVAIL selon la procédure en vigueur dans l'établissement



DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : Vendredi 11 septembre 2020 à 16h30

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Mme Justine WICKY</p> <p>Sujet : Optimisation et sécurisation du circuit des anticancéreux à l'Hôpital d'Enfants d'un centre hospitalier régional universitaire</p> <p>Jury :</p> <p>Président : Mme Béatrice DEMORE, Professeur Directeur : Mme Pauline LIDER, Pharmacien Juges : Mme Sophie MENETRE, Pharmacien M. Ludovic MANSUY, Médecin M. Mathieu BOULIN, Professeur</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 04/08/2020</p> <p>Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p>Mme Béatrice DEMORE Mme Pauline LIDER</p> <p>Pr B/DEMORÉ Pharmacien gérant Section 105832.H PUI CHRU NANCY</p> 
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 17.08.2020</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center">Pr. Raphaël DUVAL</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 29.08.2020</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center">Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement : 11281C</p>

N° d'identification :

TITRE :

**OPTIMISATION ET SECURISATION DU CIRCUIT DES ANTICANCEREUX
A L'HÔPITAL D'ENFANTS D'UN CENTRE HOSPITALIER REGIONAL UNIVERSITAIRE**

Thèse soutenue le 11 septembre 2020

Par Justine WICKY

RESUME :

Introduction : Les cytotoxiques sont des produits dits à risque et la question de l'enfant amène des problématiques particulières concernant sa prise en charge à l'hôpital mais également à domicile.

Objectifs : Optimiser et sécuriser le circuit des anticancéreux de la fabrication à la pharmacie à usage intérieur (PUI) jusqu'à l'administration en services de soins et à domicile.

Partie I : Optimisation du circuit versant infirmier

Une enquête de pratiques des infirmiers a été réalisée du 28/08/19 au 31/12/19 *via* observations et questionnaire après information et accord du chef de service et de la cadre supérieure de santé.

Sur les 40 infirmiers des services étudiés, 24 ont été suivis pour 50 observations et 29 ont répondu au questionnaire. Le taux de conformité allait de 0% à 100% avec des différences de pratiques et des difficultés communes.

Partie II : Optimisation du circuit versant pharmaceutique

Une enquête de pratiques pharmaceutiques a été réalisée au courant du mois de mai 2020 *via* observations et questionnaire en collaboration avec le pharmacien référent.

Cinq pharmaciens ont été suivis pour 41 observations. Le taux de conformité allait de 87,9% à 100%. Le taux d'intervention sur les prescriptions (volume, dispositif, date etc) allait de 2,4% à 34,1%. Des différences de pratiques entre pharmaciens pour une même situation sont apparues, reposant principalement sur des ressentis et des habitudes.

A l'issue des 2 enquêtes de pratiques (parties I et II), 1401 protocoles ont été modifiés et la préparation des 10 principales molécules a été standardisée au maximum.

Partie III : Création d'outils et définition du design en vue d'entretiens pharmaceutiques en présence de l'enfant et de sa famille à l'instauration d'un traitement anticancéreux oral

Le travail s'est organisé en deux phases : création de livrets thérapeutiques et autres documents nécessaires à l'entretien pharmaceutique puis détermination du déroulement de l'entretien pharmaceutique.

Plusieurs documents ont été rédigés : 42 livrets thérapeutiques pour 9 pathologies (chacun représentait un protocole thérapeutique et incluait anticancéreux et médicaments supports), lettre de liaison pour le pharmacien d'officine et questionnaire de satisfaction. Les étapes clés de l'entretien étaient : la présentation du livret, la vérification des interactions médicamenteuses, les explications concernant le(s) médicament(s), la démonstration de préparation d'une dose, l'élaboration d'un plan de prise et enfin un temps pour les questions.

Discussion : Un fort taux de participation a été enregistré, associé à un fort taux de conformité. Néanmoins quelques non-conformités ou difficultés liées aux différences de pratiques ont été observées d'où la volonté de standardisation, bien qu'elle soit limitée par l'absence de recommandations. Certains problèmes sont liés à des contraintes générales (balance bénéfice/risque) et d'autres à des contraintes plus locales (logiciels, dispositifs médicaux, contrôle analytique). Des mesures correctives ont été proposées : rédaction de procédures, formation, standardisation de volume etc. La création d'outils pour la mise en place d'entretiens pharmaceutiques a permis de sécuriser la prise à domicile en favorisant la compréhension du traitement, des objectifs et la gestion de ses effets indésirables.

Conclusion : Ce travail a pris en compte le circuit dans sa globalité pour les anticancéreux injectables et *per os*. L'objectif futur est de développer une application smartphone pour se substituer aux livrets papiers afin de mieux les personnaliser et d'y intégrer des vidéos de démonstration.

MOTS CLES : Sécurisation des pratiques professionnelles, anticancéreux, chimiothérapie, entretiens pharmaceutiques, oncologie pédiatrique

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Dr Pauline LIDER	Pharmacie, CHRU de Nancy	Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/> Thème 6

Thèmes 1 – Sciences fondamentales 2 – Hygiène/Environnement 3 – Médicament
4 – Alimentation/Nutrition 5 – Biologie 6 – Pratique professionnelle